МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN015809/01-140813
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFRAN®

Таблетки для рассасывания, 4 мг и 8 мг

«Аспен Бад Олдесло ГмбХ», Германия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 140813 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственная форма: Таблетки для рассасывания.	**Лекарственная форма:** Таблетки лиофилизированные.
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	**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 окончаний афферентных **волокон** блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь,

Старая редакция	Новая редакция
вызвать выброс 5НТ 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.	может вызвать выброс 5НТ 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.	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.	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	Влияние ондансетрона на интервал QTc (скорректированный QT) было оценено в ходе двойного слепого, рандомизированного, контролируемого с помощью плацебо и **действующего** 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

Старая редакция	Новая редакция
максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF в сравнении с плацебо после исходной 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.	дозы в количестве 8 мг максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF в сравнении с плацебо после исходной 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	**Фармакокинетика**
Всасывание	*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.	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 %.	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.	Биодоступность несколько увеличивается при одновременном приеме препарата с пищей, но не изменяется при приеме с антацидами.
Распределение	*Распределение*
Ондансетрон связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (70–76 %).	Ондансетрон связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (70-76 %).
Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном и внутри-	Распределение ондансетрона одинаково

Старая редакция	Новая редакция
венном введении. 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 лет до 17 лет)* У детей в возрасте от 3 до 12 лет (n = 21), подвергавшихся плановым хирургическим	при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении. 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 **3** лет до **18** лет)* У детей в возрасте от 3 до 12 лет (n = 21),

Старая редакция	Новая редакция
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 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 добро-	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 от 1 до 4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей. *Пациенты пожилого возраста*

Старая редакция	Новая редакция
вольцев 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 %.	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 требуется. 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 %.
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.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ** • Одновременное применение ондансетрона с апоморфином; • повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; • беременность и период кормления грудью; • детский возраст до **3** лет; • **врожденный синдром удлинения ин-**

Старая редакция	Новая редакция
	тервала QT.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5НТ3-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.	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5НТ3-рецепторов. Применять с осторожностью у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости; у пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы; и у пациентов со значительными электролитными нарушениями. **Применять** с осторожностью больным с риском развития или уже имеющимся удлинением 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 препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса, или снижение частоты сердечных сокращений.**
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	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Таблетка **лиофилизированная** помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить. Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии

Старая редакция	Новая редакция
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 проведения 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 од-	*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 дексаметазон**ом** внутрь в дозе 12 мг за 1–2 ч до начала проведения 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 **лиофилизированных** в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней. *Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от **3** лет до **18** лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.* Ондансетрон может **применяться** 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® **внутрь** может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. Не должны превышаться дозы, **при-**

Старая редакция

нократной 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.

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

Новая редакция

меняемые для взрослых.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты.

Площадь поверхности тела	**День 1**	**День 2–6**
≥ 0,6 м^2 и ≤ 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч
> 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч

*Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от **3** лет до **18** 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® внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® **внутрь** должен продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. Не должны превышаться дозы, **применяемые** для взрослых.

Старая редакция	Новая редакция
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 продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. Не должны превышаться дозы, назначаемые для взрослых. Таблица 2 <table><tr><th>Масса тела</th><th>День 1</th><th>День 2–6</th></tr><tr><td>≤ 10 кг</td><td>До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч</td><td>2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч</td></tr><tr><td>> 10 кг</td><td>До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч</td><td>5 мл сиропа (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч</td></tr></table> <u>Тошнота и рвота в послеоперационном периоде</u> *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	**Таблица расчета дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.** <table><tr><th>Масса тела</th><th>День 1</th><th>День 2–6</th></tr><tr><td>> 10 кг</td><td>До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч</td><td>4 мг ондансетрона каждые 12 ч</td></tr></table> **<u>Тошнота и рвота в послеоперационном периоде</u>** *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. **Способ применения** обусловлен состоянием пациента в послеоперационный период. *Дети в возрасте от **3** лет до **18** лет* Для профилактики и купирования послеоперационной тошноты и рвоты у детей препарат Зофран® **применяется** в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, который вводится медленно, в течение не менее 30 секунд. **Способ применения** обусловлен состоянием пациента в послеоперационный период. *Пациенты пожилого возраста* Коррекции дозы ондансетрона не требуется.

Старая редакция	Новая редакция
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. *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.	*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-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.

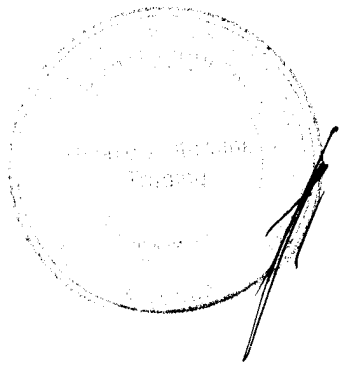
Старая редакция	Новая редакция
ПЕРЕДОЗИРОВКА **Симтоматика** В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетрона. В большинстве наблюдаемых случаев симптомы передозировки совпадали с нежелательными реакциями, возникающими при приеме препарата Зофран® в рекомендованных дозах. 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.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **Симтоматика** В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве наблюдаемых случаев симптомы передозировки совпадали с нежелательными **дозозависимыми явлениями**, возникающими при приеме препарата Зофран® в рекомендованных дозах. 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 одно время с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом,	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно **применяемых** в одно время с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепа-

Старая редакция	Новая редакция
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. 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*	мом, 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. Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона с препаратами, которые влияют на удлинение интервала QT и/или **вызывают нарушения 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 больных, получающих мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повы-

Старая редакция	Новая редакция
Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.	шен, а концентрация ондансетрона 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. 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 ондансе-	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** 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. 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. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Таблетки **лиофилизированные** содержат аспартам, в связи с чем их следует прини-

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

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Гришин И.И.