МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛП-015809/01- 071113
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFRAN®

Таблетки лиофилизированные, 4 мг и 8 мг

«Аспен Бад Олдесло ГмбХ», Германия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» 071113 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**
Фармакодинамика	**Фармакодинамика**
Механизм действия	*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, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление он-	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, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса.

Старая редакция	Новая редакция
дансетроном 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 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 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	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 **цитостатической** 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 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 (**доверительный интервал**)) 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

Старая редакция	Новая редакция
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-	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** **Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.** *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. **При применении препарата Зофран® в внутрь** 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 обладает умеренной степе-**

Старая редакция	Новая редакция
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 3 лет до 18 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	**нью связывания с белками плазмы крови (70–76 %).** Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении **у взрослых сходно** с объем распределения в состоянии равновесия и составляет около 140 л. *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 % **абсорбированной** дозы выводится в неизмененном виде через почки. **Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодов полувыведения и составляет около 3 ч.** *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.

Старая редакция	Новая редакция
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 добровольцев продемонстрировали небольшое, ассоциированное с возрастом, увеличение биодоступности и периода полувыведения ондансетрона.	*Дети (в возрасте от 3 лет до 18 лет)* У детей в возрасте от 3 до 12 лет, 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 до 12 лет эти значения приближались к значениям у взрослых. При коррекции значений клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела **данные** параметры были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует **возрастные** изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей. Был проведен популяционный фармакокинетический анализ у 428 пациентов (пациентов со злокачественными **новообразованиями**, пациентов хирургического профиля и здоровых добровольцев) в возрасте от 1 года до 44 лет, которым ондансетрон вводился внутривенно. На основании результатов проведенного исследования **AUC (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 значе-

Старая редакция	Новая редакция
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 %.	ниями у детей. *Пациенты пожилого возраста* **В ранних исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев пожилого возраста было обнаружено небольшое, зависимое от возраста снижение значений клиренса, а также повышение периода полувыведения ондансетрона. Однако выраженная вариабельность между пациентами приводит к значительному перекрыванию фармакокинетических параметров у более молодых пациентов (в возрасте до 65 лет) и пожилых пациентов (в возрасте от 65 лет); также не было обнаружено общих различий безопасности или эффективности применения ондансетрона у молодых и пожилых пациентов с злокачественными новообразованиями, включенными в клинические исследования CINV (тошнота и рвота на фоне химиотерапии), проводимые с целью обоснования отдельных рекомендаций по дозированию у пожилых пациентов.** **Основываясь на полученных данных о концентрациях ондансетрона в плазме крови, а также результатах моделирования зависимости клинического ответа от экспозиции, предполагается более выраженное влияние на интервал QTcF у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов более молодого возраста. В отно-**

Старая редакция	Новая редакция
	шении пациентов в возрасте старше 65 лет и старше 75 лет представлены специальные рекомендации по выбору дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Пациенты с нарушением функции почек* **У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижается после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению периода полувыведения (5,4 часа). Исследования у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которые нуждаются в регулярном гемодиализе (исследования проводились между сеансами диализа) 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.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Таблетка лиофилизированная помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Таблетка лиофилизированная помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.

Старая редакция	Новая редакция
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 дексаметазоном 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	Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии *Взрослые* 8 мг ондансетрона за 1–2 ч до начала проведения **цитостатической химиотерапии или лучевой** терапии с последующим приемом 8 мг **каждые** 12 ч **в течение не более 5 дней**. **При высокоэметогенной химиотерапии разовая** доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1–2 ч до начала проведения химиотерапии. **Спустя** первые 24 часа после химио- или лучевой терапии, **можно** продолжить прием Зофран® в дозе 8 мг два раза в сутки в течение **не более** 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* **Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** 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®, лиофилизированные таблетки может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. Не должны превышаться дозы, применяемые для взрослых. *Таблица расчета дозы на основании площа-*

Старая редакция	Новая редакция
после проведения курса химиотерапии. Не должны превышаться дозы, применяемые 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.	*ди поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией* **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 внутривенного и внутримышечного введения** однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии **(см. инструкцию по применению на препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения)** с последующим приемом препарата Зофран®, **таблетки лиофилизированные** внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® внутрь **может быть продолжен еще в течение 5 дней** после **курса** химиотерапии. Не должны превышаться дозы, применяемые для взрослых.

Старая редакция	Новая редакция
миотерапии. Не должны превышаться дозы, применяемые для взрослых. **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*	*Расчет 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> ***Пациенты пожилого возраста*** **Ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию. Коррекции дозы препарата Зофран®, таблетки лиофилизированные для пациентов пожилого возраста не требуется.** ***Пациенты с нарушением функции почек*** **Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.** ***Пациенты с нарушением функции печени*** **У пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен.** **У таких пациентов суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.** ***Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина*** **У пациентов с медленным метаболизмом спартеина и дебризохина $T_{½}$ ондансетрона не изменен. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона, его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой в общей**

Старая редакция	Новая редакция
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-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.	**популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.** **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. 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* **Существует ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, однако ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию.**

Старая редакция	Новая редакция
	Пациенты с нарушением функции почек **Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.** *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. *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 дозирования ондансетрона в данном случае 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 сформи-	**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** Нежелательные **реакции**, представленные ниже, перечислены в соответствии с **поражением органов и систем органов и 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). Ка-

Старая редакция	Новая редакция
рованы 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. *Редко:* головокружение во время быстрого внутривенного введения. *Со стороны органов зрения* *Редко:* преходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во	тегории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. **Частота встречаемости нежелательных реакций** ***Нарушения** со стороны иммунной системы* *Редко:* реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию. ***Нарушения** 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. ***Нарушения** со стороны органа зрения* *Редко:* преходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного вве-

Старая редакция	Новая редакция
время внутривенного введения.	дения.
Очень редко: транзиторная слепота, 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.	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	***Нарушения со стороны сердца***
Нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия, снижение артериального давления.	*Нечасто:* аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия.
Часто: чувство жара или «приливы».	*Редко:* удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию **типа «пируэт»**).
Редко: удлинение интервала QT (включая двунаправленную желудочковую тахикардию).	***Нарушения со стороны сосудов***
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Часто:* чувство жара или «приливы».
Нечасто: икота.	*Нечасто:* снижение артериального давления.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	***Нарушения** со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
	Нечасто: икота.
	***Нарушения** со стороны желудочно-кишечного тракта*
	Часто: запор.

Старая редакция	Новая редакция
Часто: запор. *Со стороны печени и желчевыводящих путей* *Нечасто:* бессимптомное повышение печеночных ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином). *Общие и местные реакции* *Часто:* местные реакции при внутривенном введении — жжение в месте введения.	***Нарушения** со стороны печени и желчевыводящих путей* *Нечасто:* бессимптомное повышение **активности** печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином). ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** ***Очень редко:*** **токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз.**
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, 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 (напри-	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно применяемых в **комбинации** с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или 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 ак-

Старая редакция	Новая редакция
мер, 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 повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной. *Трамадол* Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.	тивности 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, **получавших** мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной. ***Серотонинергические лекарственные препараты (например, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))***

Старая редакция	Новая редакция
	Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения) (см. раздел «Особые указания»). *Трамадол* Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.
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 по-	**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. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон.

Старая редакция	Новая редакция
ступали 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 принимать 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.	Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. **Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Если комбинированное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.** Таблетки лиофилизированные содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать 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.К.