МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015809/01-280414
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 № 4

Дата внесения Изменения «___» 280414 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.	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
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	Таким образом, подавление ондансетроном **цитостатической** 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. **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® внутрь в дозах свыше 8 мг содержание **ондансетрона** в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь может уменьшаться его метаболизм при «первом прохождении» через печень.

Старая редакция	Новая редакция
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 степенью	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 степенью связывания с белками плазмы крови (70–76 %). Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении у взрослых сходно, **при этом** объем распределения в равновес**ном состоянии** составляет около 140 л. *Метаболизм* Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких **ферментных систем**. 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 % **введенной** дозы выводится в неизмененном виде почк**ами**. Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении сходно, период полувыведе-

Старая редакция	Новая редакция
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.	ния 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. *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. На основании результатов **популяционного фармакокинетического анализа** 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

Старая редакция	Новая редакция
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 значениями у	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* 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 отношении 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 со **средней степенью** почечной недостаточности (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижаются после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению периода полувыведения (5,4 часа). Исследования у пациентов с тяжелой **степенью** почечной недостаточности, которые нуждаются в регулярном гемодиализе (исследования проводились между сеансами диализа) не показали изменения фармакокинетики ондансетрона, после его внутривенного введения. *Пациенты с нарушением функции печени*

Старая редакция	Новая редакция
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 отношении пациентов в возрасте старше 65 лет и старше 75 лет представлены специальные рекомендации по выбору	У пациентов с тяжелой **степенью** нарушения 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ • Одновременное применение ондансетрона с апоморфином; • повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; • беременность и период кормления грудью;	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • Одновременное применение ондансетрона с апоморфином; • повышенная чувствительность **к действующему веществу или** любому другому компоненту, **входящему в состав препарата**;

Старая редакция	Новая редакция
• детский возраст до 3 лет; • врожденный синдром удлинения интервала QT.	• беременность и период кормления грудью; • детский возраст до 3 лет; • врожденный синдром удлинения 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.	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** Следует соблюдать осторожность при назначении **препатата Зофран®** пациентам с **повышенной** чувствительностью 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 нарушениями **водно-электролитного баланса**. С осторожностью следует применять ондансетрон у пациентов с удлинением или риском удлинения **интервала** QTc, включая пациентов с нарушениями **водно**-электролитного баланса, **хронической** сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения **водно**-электролитного баланса, или снижение частоты сердечных сокращений.
ПЕРЕДОЗИРОВКА **Симтоматика** В настоящее время недостаточно данных	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **Симптоматика** В настоящее время недостаточно данных

Старая редакция	Новая редакция
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.	относительно передозировки ондансетрона. 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 **проводить** мониторинг ЭКГ в случае передозировки ондансетрона. **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 ондансетрона, 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 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 пе-	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно **принимаемых** 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 пече-

Старая редакция	Новая редакция
чени: 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, 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*	ни: 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, 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*

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина)) 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 переферической 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.	*ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))* Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития серотонинового синдрома (**включая** 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.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Старкова Н.С.