МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015809/01-030715
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 № 5

Дата внесения Изменения «___» 030715 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 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 ондансетроном цитостатической химио- и радиоиндуциро-	**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, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, **вызванной** ци-

Старая редакция	Новая редакция
ванной 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 **о**ндансетрона 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 %.	тостатической химио**терапией** и **лучевой терапией**, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на $5HT_3$-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе. Механизм**ы** действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты **не установлены, но в целом они соответствуют таковым** при купировании тошноты и **рвоты, индуцированных** проведением химио**терапии** и **лучевой терапии**. 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 **перорального** приема и подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1,5 ч после приема. При применении препарата Зофран® **перорально** в дозах свыше 8 мг содержание ондансетрона в крови увеличивается непропорционально, **это может** при назначении высоких **пероральных** доз уменьшать его метаболизм при «первом прохожде-

Старая редакция	Новая редакция
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 равновесном 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 почками. Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении сходно, период полувыведения составляет около 3 ч. *Особые группы пациентов* *Пол* Фармакокинетика ондансетрона зависит от	нии» 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* **Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока** (70–76 %). Распределение ондансетрона при **пероральном** приеме, внутримышечном или внутривенном введении у взрослых сходно, при этом объем распределения в равновесном состоянии составляет около 140 л. *Метаболизм* **Ондансетрон выводится из системного кровотока путем метаболизма в печени при участии различных 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 почками. Распределение ондансетрона при **перо-**

Старая редакция	Новая редакция
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 возрасте от 1 до 4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей.	**ральном** приеме, внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодом 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. *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 **перо-**

Старая редакция	Новая редакция
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* 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	**рального** приема и внутривенного введения **ондансетрона** 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* 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 **для внутривенного введения** (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 проводи-

Старая редакция	Новая редакция
внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.	лись между сеансами диализа), не показали изменения фармакокинетики ондансетрона после его внутривенного введения. *Пациенты с нарушением функции печени* У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15–32 часов и биодоступность при **пероральном** приеме достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.
ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ Предупреждение и устранение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также предупреждение послеоперационных тошноты и рвоты.	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** - **Профилактика и лечение** тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией **у взрослых.** - **Профилактика и лечение** тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией **у детей.** - **Профилактика** послеоперационных тошноты и рвоты **у взрослых.** **Исследования по применению пероральной лекарственной формы ондансетрона с целью профилактики или лечения послеоперационных тошноты и рвоты у детей не проводились. Для этих целей рекомендуется применение препарата Зофран ® в лекарственной форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения.**
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Таблетка лиофилизированная помещается	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Таблетка лиофилизированная помещается

Старая редакция	Новая редакция
на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить. 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.	на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить. **Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых** **Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии и может отличаться в зависимости от дозы и комбинаций используемых режимов химиотерапии и лучевой терапии.** *Взрослые* **Рекомендуемая доза составляет** 8 мг ондансетрона за 1–2 ч до начала проведения цитостатической химиотерапии или лучевой терапии с последующим приемом **перорально** 8 мг каждые 12 ч в течение не более 5 дней. При высокоэметогенной химиотерапии разовая доза **перорального ондансетрона** 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 **препарата** Зофран® **перорально (в лекарственной форме таблетки лиофилизированные) или ректально (в лекарственной форме суппозитории ректальные)** в течение не более 5 дней. **Рекомендуется прием препарата** Зофран® **перорально (в лекарственной форме таблет-

Старая редакция	Новая редакция
Таблица расчета дозы на основании площади 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 взрос-	**ки лиофилизированные)** в дозе 8 мг 2 раза в сутки. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Коррекции дозы препарата Зофран® **в пероральной лекарственной форме** 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 **средней** и тяжелой степеней **тяжести** клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения **значительно** увеличен. У таких пациентов суточная доза **ондансетрона** 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. **<u>Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей</u>**

Старая редакция	Новая редакция
лых. *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,	*Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для **профилактики и 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 **пероральным** приемом препарата через 12 ч. Прием препарата Зофран® **в пероральной лекарственной форме** может быть продолжен еще в течение 5 дней 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 **профилактики и лечения** тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией* <table><tr><th>Площадь поверхности тела</th><th>День 1</th><th>День 2–6</th></tr><tr><td>≥ 0,6 м^2 и ≤ 1,2 м^2</td><td>5 мг/м^2 внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч</td><td>4 мг ондансетро-на каждые 12 ч</td></tr><tr><td>> 1,2 м^2</td><td>5 мг/м^2 внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч</td><td>8 мг ондансетрона каждые 12 ч</td></tr></table> *Расчет дозы на основании массы тела у*

Старая редакция	Новая редакция
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. **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	*детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для **профилактики и лечения** тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией* Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии (см. инструкцию по применению на препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения) с последующим **пероральным** приемом препарата Зофран® через 12 ч **после начала терапии**. Прием препарата Зофран® **в пероральной лекарственной форме** может быть продолжен еще в течение 5 дней после курса химиотерапии. Не должны превышаться дозы, применяемые для взрослых. *Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для **профилактики и 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 **внутривенно** каждые 4 ч</td><td>4 мг ондансетрона каждые 12 ч</td></tr></table> **Профилактика послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых** *Взрослые* Для **профилактики** тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендует-

Старая редакция	Новая редакция
в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию. *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.	ся прием 16 мг препарата Зофран® **перорально** за 1 ч до проведения наркоза. Для лечения послеоперационной тошноты и рвоты применяется препарат Зофран® в **лекарственной** форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения. **Особые группы пациентов** *Дети в возрасте от 3 лет до 18 лет* **Исследования приема препарата Зофран® в пероральной лекарственной форме для профилактики или лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде не проводились; для этой цели рекомендовано применение препарата Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения в виде медленных внутривенных инъекций (продолжительностью не менее 30 секунд).** *Пациенты пожилого возраста* **Имеется** ограниченный опыт применения ондансетрона **с целью профилактики** послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, **хотя** ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию. *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 средней и тяжелой степеней тяжести

Старая редакция	Новая редакция
	клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения **значительно** увеличен. У таких пациентов суточная доза ондансетрона 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 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). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. **Частота встречаемости нежелательных реакций** *Нарушения со стороны иммунной систе-*	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** 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). Нежелательные реакции, наблюдаемые «очень часто», «часто» и «нечасто», обычно определяли по данным клинических исследований. **Частоту встречаемости при приеме плацебо также учитывали.** Нежелательные реакции, наблюдаемые «редко» и «очень редко», определяли на осно-

Старая редакция	Новая редакция
мы *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 введения. *Очень редко:* транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения. Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин.	вании спонтанных сообщений, полученных в рамках пострегистрационного наблюдения. При приеме стандартных рекомендованных доз ондансетрона установлена частота встречаемости, представленная ниже. Профиль нежелательных реакций у детей и подростков был сопоставим с профилем, наблюдаемым у взрослых. **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.

Старая редакция	Новая редакция
Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.	**Редко:** **головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения.**
Нарушения со стороны сердца	*Нарушения со стороны органа зрения*
Нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия.	*Редко:* преходящие расстройства зрения (**например,** затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения.
Редко: удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).	*Очень редко:* транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения.
Нарушения со стороны сосудов	Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.
Часто: чувство жара или «приливы».	*Нарушения со стороны сердца*
Нечасто: снижение артериального давления.	*Нечасто:* аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Редко:* удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).
Нечасто: икота.	*Нарушения со стороны сосудов*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Часто:* чувство жара или «прили-
Часто: запор.	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто: бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ),	

Старая редакция	Новая редакция
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.	вы». *Нечасто:* снижение артериального давления. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Нечасто:* икота. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* запор. *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.

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