МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015077/01- 060819
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЗОФРАН®

Регистрационный номер: П N015077/01

Торговое наименование: Зофран®.

Международное непатентованное наименование (МНН): ондансетрон.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

СОСТАВ

Каждая ампула содержит:

Действующее вещество:

Наименование компонента	Количество, мг		мг/мл
	Ампула 2 мл	Ампула 4 мл	
Ондансетрона гидрохлорида дигидрат[1] в пересчете на ондансетрон	5,00 4,00	10,00 8,00	2,50 2,00

[1] – заявленное количество ондансетрона гидрохлорида дигидрата эквивалентно 2 мг/мл ондансетрона основания.

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная жидкость, практически свободная от посторонних включений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противорвотное средство, антагонист серотониновых рецепторов.

Код АТХ: A04AA01.

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 (5НТ) в кишке, 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 5НТ в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией 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.

Механизмы действия препарата при купировании послеоперационных тошноты и рвоты не установлены, но в целом они соответствуют таковым при купировании тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии и лучевой терапии.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Всасывание

Ондансетрон обладает одинаковым системным воздействием при внутримышечном и внутривенном введении.

Распределение

Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока (70–76 %).

Распределение ондансетрона при пероральном приеме, внутримышечном и 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 пероральном 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 1 месяца до 18 лет)

У детей в возрасте от 1 до 4 месяцев (n = 19), перенесших хирургическое вмешательство, скорректированный по весу клиренс был приблизительно на 30 % медленнее, чем у пациентов в возрасте от 5 до 24 месяцев (n = 22), но сопоставим с данным показателем у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет. Период полувыведения в группе пациентов в возрасте от 1 до 4 месяцев в среднем составлял 6,7 ч по сравнению с 2,9 ч в возрастных группах от 5 до 24 месяцев и от 3 до 12 лет.

Различия фармакокинетических параметров частично объясняются более высоким процентным содержанием жидкости в организме у новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения таких водорастворимых лекарственных препаратов, как ондансетрон, у пациентов в возрасте от 1 до 4 месяцев.

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 перорального 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.

Клиренс ондансетрона зависел от массы тела пациента, но не зависел от возраста, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Сложно сделать окончательный

вывод, связано ли было снижение клиренса ондансетрона у грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев с их возрастом, или данное снижение имело естественную вариабельность, учитывая небольшое число обследованных пациентов в данной возрастной группе. Поскольку пациенты в возрасте младше 6 месяцев получат только одну дозу препарата при возникновении послеоперационных тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на полученных данных о концентрации 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 нарушения функции почек (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 нарушения функции почек, 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 внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

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 и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей.

Противопоказания

- Одновременное применение ондансетрона с апоморфином;
- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- детский возраст до 6 месяцев по показанию «Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей»;
- детский возраст до 1 месяца по показанию «Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей».

С осторожностью

- У пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5НТ3-рецепторов;
- у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости;
- у пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы;
- при одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными препаратами;
- у пациентов со значительными нарушениями водно-электролитного баланса;
- у пациентов с удлинением или риском удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или нарушения водно-электролитного баланса, или уменьшение частоты сердечных сокращений;
- у пациентов с подострой кишечной непроходимостью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Краткая характеристика риска

Безопасность применения ондансетрона у человека в период беременности не установлена.

Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию у крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия на плод при применении ондансетрона в период органогенеза в дозах, приблизительно в 6 и 24 раза превышающих максимальную рекомендованную дозу для перорального приема у человека, 24 мг/сут (в перерасчете на

площадь поверхности тела). Однако, поскольку исследования у животных не всегда позволяют предсказать реакцию у человека, противопоказано применять ондансетрон во время беременности.

Данные по безопасности применения ондансетрона в период беременности ограничены, а доступные результаты фармако-эпидемиологических исследований противоречивы.

Сообщения, полученные в пострегистрационном периоде, описывают случаи врожденных аномалий развития после применения препарата Зофран® во время беременности, однако информации этих сообщений недостаточно, чтобы установить причинно-следственную связь.

Период грудного вскармливания

Краткая характеристика риска

Не установлено, проникает ли препарат Зофран® в грудное молоко человека. Отсутствуют данные о влиянии препарата Зофран® на получающего грудное вскармливание ребенка и на выработку грудного молока. Однако показано, что ондансетрон проникает в грудное молоко животных (крыс). В связи с этим матерям, получающим ондансетрон, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания детей.

Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Тест на беременность

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом перед применением препарата Зофран® следует проводить тест на беременность.

Контрацепция

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует разъяснить, что имеется вероятность негативного влияния препарата Зофран® на развивающийся плод. Женщинам, живущим половой жизнью и с сохраненным репродуктивным потенциалом, рекомендуется использовать эффективные средства контрацепции (методы контрацепции с вероятностью наступления беременности менее 1 %) на протяжении всего периода лечения препаратом Зофран® и 2 дней после его завершения.

Фертильность

Препарат Зофран® не оказывает влияния на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых

Выбор режима дозирования препарата Зофран® определяется эметогенностью

противоопухолевой терапии и может отличаться в зависимости от комбинаций используемых режимов химиотерапии и лучевой терапии.

Рекомендуемая доза составляет 8 мг, внутривенно или внутримышечно непосредственно перед началом химио- или лучевой терапии.

При высокоэметогенной химиотерапии максимальная начальная доза ондансетрона может составлять 16 мг в виде 15 минутной инфузии. Разовая внутривенная доза препарата Зофран® не должна превышать 16 мг.

Эффективность ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии можно повысить путем однократного внутривенного введения дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед проведением химиотерапии.

При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед применением препарат Зофран® следует разводить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, либо 5 % раствора декстрозы для инъекций, после чего вводить в течение не менее 15 минут. При введении ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в таком случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 секунд.

После введения первой дозы ондансетрона можно вводить 2 дополнительные дозы по 8 мг внутримышечно или внутривенно с интервалом в 2–4 часа, либо обеспечить непрерывную инфузию со скоростью 1 мг/ч в течение не более 24 часов.

Для лечения отсроченной или затяжной рвоты спустя первые 24 часа рекомендован прием препарата Зофран® в лекарственных формах для ректального или перорального применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше все дозы для внутривенного введения следует разводить и вводить в виде 15-минутной инфузии, а при необходимости повторного применения вводить не ранее, чем через 4 часа.

У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет включительно после первой дозы ондансетрона 8 мг или 16 мг в виде 15-минутной инфузии можно вводить 2 дополнительные дозы (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг в виде 15-минутной инфузии.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше первая внутривенная 15-минутная инфузия не должна превышать 8 мг. После введения первой дозы 8 мг можно вводить 2 дополнительные дозы в виде 15-минутной инфузии (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг.

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 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.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей (в возрасте от 6 месяцев до 18 лет)

Доза препарата Зофран® у детей рассчитывается на основании площади поверхности или массы тела.

В педиатрических клинических исследованиях препарат Зофран® применялся в виде внутривенной инфузии после растворения препарата в 25–50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другом совместимом инфузионном растворе в виде 15-минутной инфузии.

Расчет дозы на основании площади поверхности тела

Ондансетрон следует вводить однократно внутривенно в дозе 5 мг/м^2 (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом через 12 часа. Прием препарата Зофран® перорально может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

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 или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) через 12 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) через 12 ч	10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы тела

Препарат Зофран® следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при внутривенном введении не должна превышать 8 мг. В первый день 2 дополнительные дозы могут вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом препарата Зофран® перорально через 12 часов. Пероральный прием препарата Зофран® может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета доз на основании массы тела у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Масса тела	День 1	День 2–6
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей

Взрослые

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная внутримышечная или медленная внутривенная инъекция препарата Зофран® в дозе 4 мг во время вводного наркоза.

Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде препарат Зофран® вводится однократно в дозе 4 мг внутримышечно или медленно внутривенно.

Особые группы пациентов

Дети и подростки (в возрасте от 1 месяца до 18 лет)

Для профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей, перенесших оперативное вмешательство под общей анестезией, препарат Зофран® можно

применять в дозе 0,1 мг/кг (максимально до 4 мг) в виде медленной внутривенной инъекции (не менее 30 секунд) до, во время или после вводного наркоза или после операции.

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, хотя ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получающими 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 нарушением функции печени средней и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, а период полувыведения значительно увеличен. Суточная доза ондансетрона у таких пациентов 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.

Указания по применению

Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, нельзя применять в одном шприце или инфузионном пакете с другими препаратами.

Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, следует смешивать с рекомендуемыми инфузионными растворами (см. подраздел «совместимость с инфузионными растворами»).

Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, должен быть использован или разбавлен непосредственно после открытия ампулы. Любой объем оставшегося раствора должен быть утилизирован.

Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, не следует обрабатывать в автоклаве.

Проведенные исследования совместимости с использованием инфузионных пакетов из поливинилхлорида и систем для введения из поливинилхлорида показали, что стабильность обеспечивается за счет использования инфузионных пакетов из полиэтилена или стеклянных флаконов типа 1.

Подтверждена стабильность разведенного препарата Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, в инфузионном растворе натрия хлорида 0,9 % или декстрозы 5 % в шприцах из полипропилена. Поэтому можно сделать вывод о стабильности в шприцах из полипропилена препарата Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, разбавленного совместимыми инфузионными растворами.

В соответствии с требованиями надлежащей фармацевтической практики растворы для внутривенного введения следует готовить непосредственно перед введением в соответствующих асептических условиях.

Совместимость с инфузионными растворами

Исследования фармацевтической совместимости показали, что препарат Зофран® с нижеперечисленными инфузионными растворами сохраняет свою стабильность в течение 7 дней при комнатной температуре (не выше 25°С) в условиях люминесцентного освещения или в холодильнике при температуре 2–8°С:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- 10 % раствор маннитола;
- раствор Рингера;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 5 % раствор декстрозы.

Совместимость с другими препаратами

Препарат Зофран® может быть введен в виде инфузии со скоростью 1 мг/ч из инфузионного пакета или шприцевого насоса.

Препарат Зофран® может вводиться через Y-порт в концентрации ондансетрона от 16 до 160 мкг/мл (8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл соответственно) одновременно с препаратами, содержащими:

Цисплатин	В концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 часов.
Фторурацил	В концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью не менее 20 мл/ч (500 мл/24 часа). Более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок. Фторурацил для инфузий может содержать до 0,045 % магния хлорида дополнительно к другим вспомогательным веществам, по которым установлена совместимость.
Карбоплатин	Концентрации в диапазоне от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (например, от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 часа.

Этопозид	Концентрации в диапазоне от 0,144 мг/мл до 0,25 мг/мл (например, от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 часа.
Цефтазидим	Дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкцией по применению производителя (например, 2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2 г цефтазидима) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Циклофосфамид	Дозы в диапазоне от 100 мг до 1 г восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкцией по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Доксорубицин	Дозы в диапазоне от 10 до 100 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 10 мг доксорубицина) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Дексаметазон	Возможно введение дексаметазона 20 мг в форме медленной внутривенной инъекции в течение от 2 до 5 мин через Y-порт, с введением от 8 до 16 мг ондансетрона, разведенного в 50–100 мл в совместимом растворе для инфузий в течение приблизительно 15 мин. Совместимость дексаметазона и ондансетрона была подтверждена при введении этих препаратов через одну и ту же систему для введения, что позволило получить ожидаемые концентрации от 32 мкг/мл до 2,5 мг/мл для дексаметазона и от 8 мкг/мл до 1 мг/мл для ондансетрона.

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 основании 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 реакции

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.

Редко: головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: преходящие расстройства зрения (например, 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. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия.

Редко: удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: чувство жара или «приливы».

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.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: местные реакции при внутривенном введении — жжение в месте введения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптоматика

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетрона. В большинстве случаев симптомы передозировки были схожи с нежелательными явлениями, о которых сообщалось в отношении пациентов, получающих рекомендованные дозы (см. раздел «Побочное действие»).

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки ондансетрона.

При передозировке ондансетрона при пероральном приеме у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

Лечение

Специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую и поддерживающую терапию. Дальнейшее лечение следует проводить исходя из клинической ситуации, либо в соответствии с рекомендациями Национального токсикологического центра при наличии такового.

Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетрона, так как маловероятно, что пациенты ответят на лечение препаратами ипекакуаны 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 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, 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 ((селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))

Установлено, что при совместном 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.

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Препарат Зофран® в концентрации от 16 мкг/мл до 160 мкг/мл (от 8 мг/500 мл до 8 мг/50 мл соответственно) фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор внутривенно капельно совместно со следующими лекарственными средствами:

- цисплатин (в концентрации до 0,48 мг/мл) в течение 1-8 ч;

- фторурацил (в концентрации до 0,8 мг/мл со скоростью 20 мл/ч - более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок);
- карбоплатин (в концентрации 0,18-9,9 мг/мл) в течение 10-60 мин;
- этопозид (в концентрации 0,144-0,25 мг/мл в течение 30-60 мин);
- цефтазидим (в дозе 0,25-2,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- циклофосфамид (в дозе 0,1-1,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- доксорубицин (в дозе 10-100 мг в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- дексаметазон: возможно внутривенное введение 20 мг дексаметазона медленно, в течение 2-5 мин. Лекарственные средства можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона могут составлять от 32 мкг до 2,5 мг/мл, ондансетрона - от 8 мкг до 1 мг/мл.

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 толстой кишке, 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. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.

Установлено, что при одновременном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Если одновременное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.

Фармацевтические меры предосторожности

Препарат Зофран® не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением лекарственных средств, указанных в разделах «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Зофран® не обладает седативным эффектом и не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл.

По 2 мл или 4 мл раствора в ампулах из стекла типа I, в месте сужения ампулы возможно нанесение цветных графических элементов, обозначающих место разлома. По 5 ампул в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищённом от света месте при температуре ниже 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Страда Провинчиале Асолана, 90, Сан Поло 43056, Торриле, (Парма) Италия / GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana № 90 (loc. San Polo) - 43056 Torrile (PR), Italy

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Новартис Фарма АГ», Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru

Стародубова М.В.
Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»