МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зофран®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016094/01- 01 08 19
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N016094/01

Торговое наименование: Зофран®

Международное непатентованное наименование (МНН): ондансетрон.

Лекарственная форма: суппозитории ректальные.

Состав

1 суппозиторий содержит:

действующее вещество: ондансетрон 16 мг;

вспомогательное вещество: витепсол S58.

Описание

Суппозитории белого цвета, гладкие, однородные, имеющие форму цилиндра с заостренным концом.

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 применении цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5НТ) в тонкой 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.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Всасывание

После введения ректальных суппозиториев ондансетрона его концентрация в плазме крови начинает определяться через 15–60 мин. Концентрация ондансетрона повышается линейно до достижения пика концентрации 20–30 нг/мл, как правило, через 6 часов после применения препарата. Далее концентрация ондансетрона в плазме крови снижается и снижение происходит медленнее, чем при пероральном пути введения, вследствие продолжающегося всасывания ондансетрона.

Абсолютная биодоступность ондансетрона при применении препарата в виде суппозиториев составляет примерно 60 %.

Распределение

Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока (70–76 %).

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.

Период полувыведения ондансетрона определяется степенью всасывания, а не системным клиренсом, и составляет примерно 6 часов.

Особые группы пациентов

Пол

Абсолютная биодоступность не зависит от пола пациентов. Однако у женщин отмечается клинически незначимое удлинение периода полувыведения по сравнению с мужчинами.

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.

Данные клинических исследований у пациентов пожилого возраста ограничены данными при внутривенном и пероральном применении. Однако предполагается, что период полувыведения ондансетрона у пациентов пожилого возраста сходен с таковым у здоровых добровольцев, поскольку выведение ондансетрона при применении в виде ректальных суппозиториев не определяется системным клиренсом.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (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.

Данные клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек ограничены данными при внутривенном и пероральном применении. Однако предполагается, что период полувыведения ондансетрона у пациентов с нарушением функции почек сходен с таковым у здоровых добровольцев, поскольку выведение ондансетрона при применении в виде ректальных суппозиториев не определяется системным клиренсом.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика ондансетрона при применении в виде ректальных суппозиториев у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Показания к применению

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией.

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»);
- нарушение функции печени средней и тяжелой степени для дозировки 16 мг;
- детский возраст для данной лекарственной формы (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- врожденный синдром удлинения интервала QT.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам $5HT_3$-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, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или нарушения водно-электролитного баланса, или снижение частоты сердечных сокращений у пациентов с подострой непроходимостью кишечника.

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

Дозы

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.

Взрослые

Рекомендуемая доза – 16 мг ондансетрона (1 суппозиторий) за 1–2 часа до начала проведения основной терапии.

С целью предупреждения отсроченной или продолжающейся рвоты спустя 24 часа после проведения основной терапии можно продолжить прием препарата Зофран® в форме суппозиториев ректальных или в пероральных лекарственных формах в течение не более 5 дней. Рекомендуемая суточная доза ондансетрона составляет 16 мг (1 суппозиторий).

Особые группы пациентов

Дети

Применение препарата Зофран®, суппозитории ректальные, у детей противопоказано. Обычно у детей препарат Зофран® применяют в инъекционной и пероральной лекарственных формах.

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, а период полувыведения значительно увеличен. У таких пациентов максимальная суточная доза не должна превышать 8 мг, в связи с чем препарат Зофран®, суппозитории ректальные, 16 мг, противопоказан у данной категории пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

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

Вводить суппозиторий следует в прямую кишку после опорожнения.

Суппозиторий предназначен только для ректального применения, не следует применять препарат перорально.

Способ введения:

Освободите кишечник при необходимости.

Вымойте руки.

Достаньте суппозиторий из упаковки.

Для упрощения введения суппозитория присядьте или наклонитесь вперед.

Введите суппозиторий в прямую кишку.

Вымойте руки.

Постарайтесь не опорожнять кишечник в течение 1 часа после введения суппозитория.

Запрещено проглатывать препарат Зофран®, суппозитории ректальные.

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 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.

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.

Частота неизвестна: диарея.

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: ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория.

Частота неизвестна: гипокалиемия.

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 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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или 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

Суппозитории ректальные, 16 мг.

По 1 суппозиторию в стрип из полипропилена/алюминия/полиэтилена низкой плотности, запаянный в картонную оправу с треугольным вырезом для облегчения вскрытия упаковки.

По 1 или 2 стрипа вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Фармаклер», Эрувиль Сен Клер, 14200, Авеню дю Женераль де Голль, 440, Франция / Farmaclair, 440 Avenue du General de Gaulle, 14200 Herouville Saint Clare, France

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 по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»