

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ЗОФРАН (ZOFRAN)**

Регистрационный номер: ЛС 016094/01
Торговое название: Зофран
Международное непатентованное название: Ондансетрон (Ondansetron)
Лекарственная форма: суппозитории ректальные.

СОСТАВ

1 суппозиторий содержит:
активное вещество: ондансетрон 16 мг
вспомогательные вещества: витепсол S 58

ОПИСАНИЕ

Белые, гладкие, однородные суппозитории, имеющие форму цилиндра с заостренным концом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ: А04АА01.

Фармакодинамика.

Ондансетрон является селективным антагонистом рецепторов 5НТ₃ (серотонина). Лекарственные средства для цитостатической химиотерапии и радиотерапия могут вызвать повышение уровня серотонина, который путем активации вагусных афферентных волокон, содержащих рецепторы 5-НТ₃, вызывает рвотный рефлекс. Ондансетрон тормозит появление рвотного рефлекса путем блокады рецепторов 5-НТ₃ на уровне нейронов как центральной, так и периферической нервной системы.

По-видимому, на этом механизме действия основано предупреждение и лечение послеоперационной и вызванной цитостатической химио- и радио- терапией рвоты и тошноты.

Фармакокинетика

После ректального введения определяется в плазме через 15-60 минут. Концентрация активного вещества увеличивается линейно, максимальная концентрация достигается примерно через 6 часов и составляет 20-30 нг/мл. Снижение концентрации в плазме происходит с меньшей скоростью, чем после приема внутрь (вследствие продолжающегося

всасывания). Период полувыведения – 6 часов. Абсолютная биодоступность при ректальном введении – 60% и не зависит от пола.

Связь с белками плазмы – 70-76%. Из системного кровотока элиминируется главным образом в результате метаболизма в печени, который протекает при участии ферментных систем.

В неизменном виде с мочой выводится менее 5% от введенной дозы.

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его повторном введении.

Опыт применения суппозиториев Зофрана у пожилых пациентов и больных с почечной недостаточностью ограничен, однако можно предположить, что период полувыведения у таких пациентов не будет отличаться от периода полувыведения у здоровых людей, поскольку скорость элиминации ондансетрона при введении в суппозиториях не зависит от системного клиренса. Фармакокинетические исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предупреждение и устранение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и радиотерапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, беременность и лактация.
- Детский возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или радиотерапии

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.

Для **взрослых** рекомендуются следующие режимы

При умеренной эметогенной химиотерапии или радиотерапии:

- 16 мг ондансетрона (1 суппозиторий) за 1-2 ч до начала проведения основной терапии.

При высокоэметогенной химиотерапии:

Рекомендуемая доза составляет 16 мг (1 суппозиторий) одновременно с внутривенным введением 20 мг дексаметазона за 1-2 часа до начала проведения химиотерапии.

Для профилактики поздней или длительной рвоты возникающей через 24 часа после окончания химиотерапии или радиотерапии, следует продолжить прием препарата в дозе 16 мг (1 суппозиторий) один раз в сутки в течение 5 дней. Вместо суппозиториев можно также назначить Зофран внутрь в виде таблеток или сиропа.

Дети

Зофран в суппозиториях не рекомендован для применения у детей.

Детям Зофран назначают в других лекарственных формах: таблетки или сироп для приема внутрь или раствор для парентерального введения.

Пациенты пожилого возраста

Изменения дозировки не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется специальных изменений дозировки, частоты приема или способа применения.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение суппозиториев не рекомендуется, т. к. суточная доза ондансетрона для данной категории больных не должна превышать 8 мг в сутки.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебрисохина.

Коррекции суточной дозы или частоты приема ондансетрона не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны пищеварительной системы: икота, сухость во рту, запоры или диарея, ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория, иногда бессимптомное преходящее повышение активности “печеночных” тестов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в грудной клетке, в ряде случаев с депрессией сегмента ST, аритмии, брадикардия, снижение артериального давления.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, спонтанные двигательные расстройства и судороги.

Прочие: прилив крови к лицу, чувство жара, временное нарушение остроты зрения, гипокалиемия, гиперкреатининемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеется ограниченный опыт передозировки ондансетрона. В большинстве случаев симптомы похожи на побочные реакции при применении препарата в рекомендованных дозах.

Лечение: специфического антидота для Зофрана нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нет данных о том, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, часто назначаемых в комбинации с ним.

Ондансетрон метаболизируется несколькими ферментами системы цитохрома P₄₅₀ (CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2). Угнетение или снижение активности одного из ферментов обычно в норме компенсируется другими, в связи с чем значимое снижение общего клиренса ондансетрона маловероятно. Тем не менее, требуется осторожность при совместном применении:

- с ферментативными индукторами P₄₅₀ (CYP2D6 и CYP3A) (барбитураты, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофульвин, закись азота, папаверин, фенилбутазон, фенитоин (вероятно и другие гидантоины), рифампицин, толбутамид);
- с ингибиторами ферментов P₄₅₀ (CYP2D6 и CYP3A) (аллопуринол, макролидные антибиотики, антидепрессанты – ингибиторы MAO, хлорамфеникол, циметидин, пероральные контрацептивы, содержащие эстрогены, дилтиазем, дисульфирам, вальпроевая кислота, вальпроат натрия, эритромицин, флюконазол, фторхинолоны, изониазид, кетоназол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил).

Специальные исследования показали, что Ондансетрон не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, фуросемидом, трамадолом и пропофолом (диприваном).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отмечены аллергические реакции к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим антагонистам 5HT₃-рецепторов.

Так как, ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстой кишке, больные с признаками непроходимости кишечника после применения препарата требуют регулярного наблюдения.

ФОРМА ВЫПУСКА

Суппозитории по 16 мг. По 1 суппозиторию в стрипе из полипропилена /А1/ полиэтилена низкой плотности, запаянном в картонную оправу с треугольным вырезом для облегчения вскрытия упаковки. По 1 или 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б. При температуре не выше 30° С в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Вэллком Продакшен», Франция

Адрес представительства: Москва, Новочеремушкинская ул., 61

Тел.: (095) 777-89-00, 777-89-42

Факс: (095) 777-89-01

/ Директор ИДКЭЛС, профессор



Чельцов В.В.

Менеджер по регистрации компании
ГлаксоСмитКляйн



Ивлева Ж.Ю.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
 А № 16094/01-071113
 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFTRAN®

Суппозитории ректальные, 16 мг

«Фармаклер», Франция

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « ___ » 07 11 13 20 ___ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5HT₃-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен.</p> <p>При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов в тонком кишечнике происходит высвобождение серотонина (5HT) и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва путем активации 5HT₃-рецепторов, что запускает периферический механизм реализации рвотного рефлекса. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызывать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и это может также запускать центральный механизм рвотного</p>	<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5HT₃-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен.</p> <p>При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов в тонком кишечнике происходит высвобождение серотонина (5HT) и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва путем активации 5HT₃-рецепторов, что запускает периферический механизм реализации рвотного рефлекса. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса.</p> <p>Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызывать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и это может также запускать центральный механизм</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.</p> <p>Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.</p> <p>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 Фридерацию) в сравнении с плацебо после исходной коррекции составило 19,6 (21,5) мс. После введения наименьшей дозы в количестве 8 мг максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF в сравнении с плацебо после исходной коррекции составило 5,8 (7,8) мс. В этом исследовании результаты измерения интервала QTcF не превышали 480 мс, а увеличение интервала QTcF не превышало 60 мс.</p>	<p>рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.</p> <p>Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.</p> <p>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 Фридерацию) в сравнении с плацебо после исходной коррекции составило 19,6 (21,5) мс. После введения наименьшей дозы в количестве 8 мг максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF в сравнении с плацебо после исходной коррекции составило 5,8 (7,8) мс. В этом исследовании результаты измерения интервала QTcF не превышали 480 мс, а увеличение интервала</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакокинетика</p> <p><i>Всасывание</i></p> <p>После введения ректальных суппозиторияв ондансетрона его концентрация в плазме определяется через 15–60 мин с линейным повышением. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается обычно через 6 часов и составляет 20–30 нг/мл. Далее концентрация ондансетрона в плазме снижается, и снижение происходит медленнее, чем при пероральном пути введения, вследствие длительного всасывания препарата.</p> <p>Абсолютная биодоступность ондансетрона при введении в виде суппозиторияв составляет примерно 60 %.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Ондансетрон обладает невысокой степенью связывания с белками плазмы крови (70–76 %).</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Ондансетрон метаболизируется в печени при участии нескольких ферментных систем.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>Ондансетрон элиминируется из системного кровотока в основном посредством метаболизма в печени. Менее 5 % абсорбированной дозы выводится в неизменном виде через почки.</p> <p>Период полувыведения определяется степенью всасывания, а не системным клиренсом, и составляет примерно 6 часов.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p>	<p>QTcF не превышало 60 мс.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p>Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.</p> <p><i>Всасывание</i></p> <p>После введения ректальных суппозиторияв 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 приема препарата.</p> <p>Далее концентрация ондансетрона в плазме крови снижается, и снижение происходит медленнее, чем при пероральном пути введения, вследствие длительного всасывания препарата.</p> <p>Абсолютная биодоступность ондансетрона при введении препарата в виде суппозиторияв составляет примерно 60 %.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Ондансетрон обладает умеренной степенью связывания с белками плазмы крови (70–76 %).</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких ферментных систем.</p> <p>Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеин-дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Пол</i></p> <p>Абсолютная биодоступность не зависит от пола пациентов. Однако у женщин отмечается клинически незначимое удлинение периода полувыведения по сравнению с мужчинами.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Данные клинических исследований у пожилых пациентов ограничены. Однако предполагается, что период полувыведения ондансетрона у пожилых пациентов сходен с таковым у здоровых добровольцев, поскольку выведение ондансетрона при применении в виде ректальных суппозитория не определяется системным клиренсом.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>Данные клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек ограничены. 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 суппозитория не определяется системным клиренсом.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>Фармакокинетика ондансетрона при применении в виде ректальных суппозитория у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.</p>	<p><i>Выведение</i></p> <p>Ондансетрон элиминируется из системного кровотока в основном посредством метаболизма в печени. Менее 5 % абсорбированной дозы выводится в неизменном виде через почки.</p> <p>Период полувыведения ондансетрона определяется степенью всасывания, а не системным клиренсом, и составляет примерно 6 часов.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p><i>Пол</i></p> <p>Абсолютная биодоступность не зависит от пола пациентов. Однако у женщин отмечается клинически незначимое удлинение периода полувыведения по сравнению с мужчинами.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Данные клинических исследований у пациентов ограничены. Однако предполагается, что период полувыведения ондансетрона у пожилых пациентов сходен с таковым у здоровых добровольцев, поскольку выведение ондансетрона при применении в виде ректальных суппозитория не определяется системным клиренсом.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>Данные клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Однако предполагается, что период полувыведения ондансетрона у пациентов с нарушением функции почек сходен с таковым у здоровых добровольцев, поскольку</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>выведение ондансетрона при применении в виде ректальных суппозиториев не определяется системным клиренсом.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>Фармакокинетика ондансетрона при применении в виде ректальных суппозиториев у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.</p>
<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.</p> <p><i>Взрослые</i></p> <p><u>При умеренно эметогенной химиотерапии или лучевой терапии</u></p> <p>16 мг ондансетрона (1 суппозиторий) за 1–2 часа до начала проведения основной терапии.</p> <p>Для профилактики отсроченной или длительной тошноты и рвоты через 24 часа и более после окончания химио- или лучевой терапии следует продолжить прием ондансетрона внутрь или в виде ректальных суппозиториев в течение 5 дней. Рекомендуемая суточная доза ондансетрона составляет 16 мг (1 суппозиторий).</p> <p><u>При высоко эметогенной химиотерапии</u></p> <p>Рекомендуемая доза ондансетрона составляет 16 мг (1 суппозиторий) за 1–2 часа до начала проведения химио- или лучевой терапии.</p> <p>Эффективность такого режима может быть</p>	<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p><u>Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии</u></p> <p>Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.</p> <p><i>Взрослые</i></p> <p>16 мг ондансетрона (1 суппозиторий) за 1–2 часа до начала проведения основной терапии.</p> <p>Спустя первые 24 часа после химио- или лучевой терапии можно продолжить прием Зофран® суппозитории ректальные в течение не более 5 дней. Рекомендуемая суточная доза ондансетрона составляет 16 мг (1 суппозиторий).</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>увеличена при одновременном назначении однократно дексаметазона натрия фосфата внутривенно в дозе 20 мг до начала химиотерапии.</p> <p>Для профилактики отсроченной или длительной рвоты, возникающей через 24 часа после химио- или лучевой терапии, следует продолжить прием ондансетрона внутрь или в виде ректальных суппозиториях в течение 5 дней после окончания химиотерапии. Рекомендуемая суточная доза ондансетрона в виде ректальных суппозиториях составляет 16 мг (1 суппозиторий).</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i> Коррекции дозы ондансетрона не требуется.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Коррекции дозы ондансетрона не требуется.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Применение суппозиториях не рекомендуется, т.к. суточная доза ондансетрона для данной категории пациентов не должна превышать 8 мг.</p> <p><i>Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебризохина</i> Коррекции суточной дозы или частоты приема ондансетрона не требуется.</p>	<p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, а период полувыведения увеличен.</p> <p><i>Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина</i> 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.</p>
<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень</i></p>	<p>ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>не-часто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.</p>	<p><i>часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>не-часто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.</p>
<p>Частота встречаемости нежелательных явлений</p>	<p>Частота встречаемости нежелательных реакций</p>
<p><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></p>	<p><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></p>
<p><i>Редко:</i> реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию.</p>	<p><i>Редко:</i> реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию.</p>
<p><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></p>	<p><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></p>
<p><i>Очень часто:</i> головная боль.</p>	<p><i>Очень часто:</i> головная боль.</p>
<p><i>Нечасто:</i> судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз [судорога взора] и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий.</p>	<p><i>Нечасто:</i> судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз [судорога взора] и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий.</p>
<p><i>Редко:</i> головокружение во время быстрого внутривенного введения.</p>	<p><i>Нарушения со стороны органа зрения</i> <i>Редко:</i> преходящие расстройства зрения (затуманенное зре-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Нарушения со стороны органов зрения</p> <p><i>Редко:</i> преходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения.</p> <p><i>Очень редко:</i> транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения.</p> <p>Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.</p> <p>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</p> <p><i>Нечасто:</i> аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия, снижение артериального давления.</p> <p><i>Часто:</i> чувство жара или «приливы».</p> <p><i>Редко:</i> удлинение интервала QT (включая двунаправленную желудочковую тахикардию).</p> <p>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и сре-</p>	<p>ние), главным образом, во время внутривенного введения.</p> <p><i>Очень редко:</i> транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения.</p> <p>Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.</p> <p>Нарушения со стороны сердца</p> <p><i>Нечасто:</i> аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия.</p> <p><i>Редко:</i> удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).</p> <p>Нарушения со стороны сосудов</p> <p><i>Часто:</i> чувство жара или «приливы».</p> <p><i>Нечасто:</i> снижение артериального давления.</p> <p>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</p> <p><i>Нечасто:</i> икота.</p> <p>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>достения</i></p> <p><i>Нечасто:</i> икота.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p> <p><i>Часто:</i> запор.</p> <p><i>Частота</i></p> <p><i>неизвестна:</i> диарея.</p> <p><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>Нечасто:</i> бессимптомное повышение печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).</p> <p><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></p> <p><i>Часто:</i> ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория.</p> <p><i>Частота</i></p> <p><i>неизвестна:</i> гипокалиемия.</p>	<p><i>Часто:</i> запор.</p> <p><i>Частота</i></p> <p><i>неизвестна:</i> диарея.</p> <p><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>Нечасто:</i> бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).</p> <p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p> <p><i>Очень редко:</i> токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз.</p> <p><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></p> <p><i>Часто:</i> ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория.</p> <p><i>Частота</i> гипокалиемия.</p> <p><i>неизвестна:</i></p>
<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ</p> <p>Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препа-</p>	<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ</p> <p>Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препа-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>ратов, обычно назначаемых в одно время с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом и пропофолом.</p> <p>Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома P450 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.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона с препаратами, которые влияют на удлинение интервала QT и/или вызывают нарушения электролитного баланса, или снижают частоту сердечных сокращений.</p> <p><i>Апоморфин</i></p> <p>На основании полученных данных о глубокой гипотензии и потере сознания во время применения ондансетрона с апоморфина гидрохлоридом одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.</p> <p><i>Фенитоин, карбамазетин и рифампицин</i></p> <p>У больных, получающих мощные индукто-</p>	<p>ратов, обычно назначаемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или пропофолом.</p> <p>Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома P450 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.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона с препаратами, которые влияют на удлинение интервала QT и/или вызывают нарушения электролитного баланса, или снижают частоту сердечных сокращений.</p> <p><i>Апоморфин</i></p> <p>На основании полученных данных о глубокой гипотензии и потере сознания во время применения ондансетрона с апоморфина гидрохлоридом одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.</p> <p><i>Фенитоин, карбамазетин и рифампицин</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>ры СУРЗА4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной.</p> <p><i>Трамадол</i></p> <p>Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.</p>	<p>У больных, получавших мощные индукторы СУРЗА4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной.</p> <p><i>Серотонинергические лекарственные препараты (например, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))</i></p> <p>Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения) (см. раздел «Особые указания»).</p> <p><i>Трамадол</i></p> <p>Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.</p>
<p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p>Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов.</p>	<p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p>Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Поскольку известно, что ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение таких пациентов.</p> <p>Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон.</p> <p>Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.</p>	<p>Поскольку известно, что ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение таких пациентов.</p> <p>Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон.</p> <p>Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.</p> <p>Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Если комбинированное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.</p>

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Гришин И.И.