

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

Регистрационный номер: ЛП № 015809/01
Торговое название: Зофран
Международное непатентованное название: Ондансетрон (Ondansetron)
Лекарственная форма: таблетки для рассасывания

Состав:

1 таблетка содержит:

Активное вещество: ондансетрон 4 мг или 8 мг

Вспомогательные вещества: желатин, маннитол, аспартам, метилгидроксibenзоат натрия, пропилгидроксibenзоат натрия, ароматизатор клубничный, вода очищенная.

Описание

Круглые таблетки белого цвета, выпуклые с одной стороны и плоские с другой.

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.

Ондансетрон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь и подвергается метаболизму первого прохождения через печень. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1,5 часа после приема.

Биодоступность несколько увеличивается при одновременном приеме пищи, но не изменяется при приеме антацидов.

Распределение ондансетрона одинаково при пероральном приеме, внутримышечном и внутривенном введении; период полувыведения составляет около 3 ч, у пожилых больных может достигать 5 часов, а при выраженной печеночной недостаточности – 15-20 часов. Объем распределения при достижении равновесной концентрации - около 140 л. Связь с белками плазмы - 70-76%. Из системного кровотока он элиминируется главным образом в результате метаболизма в печени, который протекает при участии нескольких ферментных систем. Отсутствие фермента CYP2D6 (полиморфизм дебрисоквина) не влияет на фармакокинетику ондансетрона. В неизменном виде с мочой выводится менее 5% от введенной дозы.

В дозах свыше 8 мг его содержание в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь может уменьшаться его метаболизм при “первом прохождении” через печень.

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его повторном приеме.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) снижены как системный клиренс, так и объем распределения ондансетрона, результатом чего является небольшое и клинически незначимое увеличение его периода полувыведения (до 5.4 ч). Фармакокинетика ондансетрона оставалась практически неизменной у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на хроническом гемодиализе. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона, в результате чего увеличивается период его полувыведения (до 15-32 ч), а биодоступность при пероральном приеме достигает 100% вследствие снижения пресистемного метаболизма.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предупреждение и устранение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией или радиотерапией, а также послеоперационной тошноты и рвоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, беременность и лактация.
- Детский возраст до 2-х лет (безопасность и эффективность применения не изучалась)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетка для рассасывания помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.

Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или радиотерапии

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.

Для **взрослых** суточная доза, как правило, составляет 8-32 мг, рекомендуются следующие режимы

При умеренной эметогенной химиотерапии или радиотерапии:

- 8 мг ондансетрона за 1-2 ч до начала проведения основной терапии с последующим приемом еще 8 мг внутрь через 12 ч.

При высокоэметогенной химиотерапии:

Рекомендуемая доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1-2 часа до начала проведения химиотерапии.

Для профилактики поздней или длительной рвоты возникающей через 24 часа, следует продолжить прием Зофрана в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Дети

Зофран обычно вводится в виде раствора для инъекций однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии с последующим приемом внутрь в дозе 4 мг через 12 часов. После окончания курса химиотерапии необходимо продолжить прием сиропа Зофран в дозе 4 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Тошнота и рвота в послеоперационном периоде

Взрослые

Для предотвращения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг Зофрана внутрь за 1 час до проведения наркоза.

Для купирования послеоперационной тошноты и рвоты рекомендуется раствор Зофрана для инъекций.

Дети

Для предотвращения и купирования послеоперационной тошноты и рвоты у детей Зофран назначается в виде внутривенной инъекции.

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

Суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг в сутки.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебрисоквина.

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, 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.

Применять ипекакуану при передозировке Зофрана не следует, так как эффективность ее маловероятна в связи с противорвотным действием самого Зофрана.

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, кетоконазол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил).

Специальные исследования показали, что Ондансетрон не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, фурсемидом, 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 толстому кишечнику, больные с признаками непроходимости кишечника после применения препарата требуют регулярного наблюдения.

Таблетки для рассасывания содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией.

Таблетки для рассасывания не следует выдавливать из фольги. Таблетки из упаковки следует доставать непосредственно перед употреблением.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки для рассасывания по 4 мг и 8 мг. По 10 таблеток в блистере из ламинированной пятислойной алюминиевой/ПВХ фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б. При температуре ниже 30°C в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Вэллком ГмбХ и Ко.», Германия

Адрес представительства: Москва, Новочеремушкинская ул., 61

Тел.: (095) 777-89-00, 777-89-42

Факс: (095) 777-89-01

Директор ИДКЭЛС, профессор

Менеджер по регистрации компании
ГлаксоСмитКляйн



Чельцов В.В.

Ивлева Ж.Ю.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFRAN®

Таблетки лиофилизированные, 4 мг и 8 мг

«Аспен Бад Олдесло ГмбХ», Германия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « 07 » 11 2013 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. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5HT₃-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 он-</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. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5HT₃-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.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>дансетроном 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>Механизм действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты неясен, вероятно, он аналогичен таковому при купировании химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты.</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) различие QTcF (интервал QT, скорректированный по Фридеричию) 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</p>	<p>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>Механизм действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты неясен, вероятно, он аналогичен таковому при купировании цитостатической химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты.</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 Фридеричию) 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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>результаты измерения интервала QTcF не превышали 480 мс, а увеличение интервала QTcF не превышало 60 мс.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p><i>Всасывание</i></p> <p>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.</p> <p>В дозах свыше 8 мг его содержание в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь может уменьшаться его метаболизм при «первом прохождении» через печень. Средняя биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола после приема одной таблетки 8 мг составляла примерно 55-60 %.</p> <p>Биодоступность несколько увеличивается при одновременном приеме препарата с пищей, но не изменяется при приеме с антацидами.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Ондансетрон связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (70-76 %).</p> <p>Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении. Объем распределения в состоянии равновесия составляет около 140 л.</p> <p>Из системного кровотока ондансетрон эли-</p>	<p>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>Фармакокинетика</p> <p>Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.</p> <p><i>Всасывание</i></p> <p>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.</p> <p>При применении препарата Зофран® в внутрь в дозах свыше 8 мг его содержание в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь может уменьшаться его метаболизм при «первом прохождении» через печень. Средняя биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола после приема одной таблетки 8 мг составляла примерно 55-60 %.</p> <p>Биодоступность несколько увеличивается при одновременном приеме препарата с пищей, но не изменяется при приеме с антацидами.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Ондансетрон обладает умеренной степе-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>минируется, главным образом, в результате метаболизма в печени, который протекает при участии нескольких ферментных систем.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких изоферментов. Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеин-дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>Ондансетрон выводится из системного кровотока, в основном, посредством метаболизма в печени. Менее 5 % от введенной дозы выводится в неизменном виде через почки.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p><i>Пол</i></p> <p>Фармакокинетика ондансетрона зависит от пола пациентов. У женщин отмечаются меньший системный клиренс и объем распределения (показатели скорректированы по массе тела), чем у мужчин.</p> <p><i>Дети и подростки (в возрасте от 3 лет до 18 лет)</i></p> <p>У детей в возрасте от 3 до 12 лет (n = 21), подвергавшихся плановым хирургическим вмешательствам под общей анестезией, абсолютные значения клиренса и объема распределения ондансетрона были снижены в сравнении со значениями у взрослых. Оба</p>	<p>нью связывания с белками плазмы крови (70–76 %).</p> <p>Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении у взрослых сходно с объемом распределения в состоянии равновесия и составляет около 140 л.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких изоферментов. Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеин-дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>Ондансетрон выводится из системного кровотока, в основном, посредством метаболизма в печени. Менее 5 % абсорбированной дозы выводится в неизменном виде через почки.</p> <p>Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодов полувыведения и составляет около 3 ч.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p><i>Пол</i></p> <p>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.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>параметра повышались линейно в зависимости от массы тела, у пациентов в возрасте 12 лет эти значения приближались к значениям у взрослых. При коррекции значений клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела эти параметры были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует эти изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей.</p> <p>Был проведен популяционный фармакокинетический анализ у 428 пациентов (пациентов со злокачественными заболеваниями, пациентов хирургического профиля и здоровых добровольцев) в возрасте от 1 года до 44 лет, которым внутривенно вводился ондансетрон. На основании проведенного анализа системная экспозиция ондансетрона (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.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Исследования у здоровых пожилых добровольцев продемонстрировали небольшое, ассоциированное с возрастом, увеличение биодоступности и периода полувыведения ондансетрона.</p>	<p><i>Дети (в возрасте от 3 лет до 18 лет)</i></p> <p>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.</p> <p>Был проведен популяционный фармакокинетический анализ у 428 пациентов (пациентов со злокачественными новообразованиями, пациентов хирургического профиля и здоровых добровольцев) в возрасте от 1 года до 44 лет, которым ондансетрон вводился внутривенно. На основании результатов проведенного исследования AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после приема внутрь и внутривенного введения детям и подросткам была сравнима с таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значе-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>Исследования препарата Зофран® в пероральной форме и форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения с участием пациентов с почечной недостаточностью показали, что изменения дозы или режима дозирования ондансетрона не требуется. С учетом высокого терапевтического индекса фармакокинетические изменения не являются клинически значимыми.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15–32 часов, и, как следствие снижения пресистемного метаболизма, биодоступность при приеме внутрь достигает 100 %.</p>	<p>ниями у детей.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>В ранних исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев пожилого возраста было обнаружено небольшое, зависимое от возраста снижение значений клиренса, а также повышение периода полувыведения ондансетрона. Однако выраженная вариабельность между пациентами приводит к значительному перекрыванию фармакокинетических параметров у более молодых пациентов (в возрасте до 65 лет) и пожилых пациентов (в возрасте от 65 лет); также не было обнаружено общих различий безопасности или эффективности применения ондансетрона у молодых и пожилых пациентов с злокачественными новообразованиями, включенными в клинические исследования CINV (тошнота и рвота на фоне химиотерапии), проводимые с целью обоснования отдельных рекомендаций по дозированию у пожилых пациентов.</p> <p>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 отно-</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>шении пациентов в возрасте старше 65 лет и старше 75 лет представлены специальные рекомендации по выбору дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижается после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению периода полувыведения (5,4 часа). Исследования у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которые нуждаются в регулярном гемодиализе (исследования проводились между сеансами диализа) не показали изменения фармакокинетики ондансетрона, после его внутривенного введения.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15–32 часов и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.</p>
<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>Таблетка лиофилизированная помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.</p>	<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>Таблетка лиофилизированная помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><u>Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии</u></p> <p><i>Взрослые</i></p> <p><i>При умеренной эметогенной химиотерапии или лучевой терапии</i></p> <p>8 мг ондансетрона за 1–2 ч до начала проведения основной терапии с последующим приемом еще 8 мг через 12 ч.</p> <p><i>При высокоэметогенной химиотерапии (например, высокие дозы цисплатина)</i></p> <p>Рекомендуемая доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1–2 ч до начала проведения химиотерапии.</p> <p>Для профилактики поздней или длительной рвоты, возникающей через 24 часа после умеренной эметогенной химио- или лучевой терапии или высокоэметогенной химиотерапии, следует продолжить прием препарата Зофран® в виде сиропа или таблеток лиофилизированных в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней.</p> <p><i>Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.</i></p> <p>Ондансетрон может применяться в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м² (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим приемом препарата внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® внутрь может быть продолжен еще в течение 5 дней</p>	<p><u>Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии</u></p> <p><i>Взрослые</i></p> <p>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.</p> <p>При высокоэметогенной химиотерапии разовая доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1–2 ч до начала проведения химиотерапии.</p> <p>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.</p> <p><i>Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией</i></p> <p>Препарат Зофран®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения может применяться в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м² (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 превышать дозы, применяемые для взрослых.</p> <p><i>Таблица расчета дозы на основании площа-</i></p>

Старая редакция	Новая редакция									
<p>после проведения курса химиотерапии. Не должны превышать дозы, применяемые для взрослых.</p>	<p><i>ди поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией</i></p>									
<p>Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1087 460 1348 617">Площадь поверхности тела</th> <th data-bbox="1348 460 1604 617">День 1</th> <th data-bbox="1604 460 1866 617">День 2–6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1087 617 1348 902">$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$</td> <td data-bbox="1348 617 1604 902">5 мг/м² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч</td> <td data-bbox="1604 617 1866 902">4 мг ондансетрона каждые 12 ч</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1087 902 1348 1231">$> 1,2 \text{ м}^2$</td> <td data-bbox="1348 902 1604 1231">5 мг/м² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч</td> <td data-bbox="1604 902 1866 1231">8 мг ондансетрона каждые 12 ч</td> </tr> </tbody> </table>	Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6	$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч	$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч
Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6								
$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч								
$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="298 736 569 893">Площадь поверхности тела</th> <th data-bbox="569 736 821 893">День 1</th> <th data-bbox="821 736 1087 893">День 2–6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="298 893 569 1178">$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$</td> <td data-bbox="569 893 821 1178">5 мг/м² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч</td> <td data-bbox="821 893 1087 1178">4 мг ондансетрона каждые 12 ч</td> </tr> <tr> <td data-bbox="298 1178 569 1507">$> 1,2 \text{ м}^2$</td> <td data-bbox="569 1178 821 1507">5 мг/м² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч</td> <td data-bbox="821 1178 1087 1507">8 мг ондансетрона каждые 12 ч</td> </tr> </tbody> </table>	Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6	$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч	$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч	<p><i>Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией</i></p>
Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6								
$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч								
$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч								
<p><i>Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией</i></p> <p>Препарат Зофран® следует вводить в виде раствора для инъекций однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза не должна превышать 8 мг. В первый день две дополнительные дозы должны вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом препарата Зофран® внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® внутрь должен продолжаться в течение 5 дней после хи-</p>	<p>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 превышать дозы, применяемые для взрослых.</p>									

Старая редакция	Новая редакция												
<p>миотерапии. Не должны превышать дозы, применяемые для взрослых.</p> <p>Таблица расчета дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.</p> <table border="1" data-bbox="323 670 1073 923"> <thead> <tr> <th>Масса тела</th> <th>День 1</th> <th>День 2–6</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	Масса тела	День 1	День 2–6	> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч	<p><i>Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией</i></p> <table border="1" data-bbox="1104 537 1856 783"> <thead> <tr> <th>Масса тела</th> <th>День 1</th> <th>День 2–6</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>Пациенты пожилого возраста</p> <p>Ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию. Коррекции дозы препарата Зофран[®], таблетки лиофилизированные для пациентов пожилого возраста не требуется.</p> <p>Пациенты с нарушением функции почек</p> <p>Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.</p> <p>Пациенты с нарушением функции печени</p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен.</p> <p>У таких пациентов суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.</p> <p>Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина</p> <p>У пациентов с медленным метаболизмом спартеина и дебризохина T_{1/2} ондансетрона не изменен. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона, его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой в общей</p>	Масса тела	День 1	День 2–6	> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч
Масса тела	День 1	День 2–6											
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч											
Масса тела	День 1	День 2–6											
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч											
<p><u>Тошнота и рвота в послеоперационном периоде</u></p> <p><i>Взрослые</i></p> <p>Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг препарата Зофран[®] внутрь за 1 ч до проведения наркоза.</p> <p>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.</p> <p><i>Дети в возрасте от 3 лет до 18 лет</i></p> <p>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.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p>													

Старая редакция	Новая редакция
<p>Коррекции дозы ондансетрона не требуется.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>Коррекции дозы ондансетрона не требуется.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>Клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени.</p> <p>Суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.</p> <p><i>Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина</i></p> <p>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 приема ондансетрона в данном случае не требуется.</p>	<p>популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.</p> <p><u>Тошнота и рвота в послеоперационном периоде</u></p> <p><i>Взрослые</i></p> <p>Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг препарата Зофран® внутрь за 1 ч до проведения наркоза.</p> <p>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.</p> <p><i>Дети в возрасте от 3 лет до 18 лет</i></p> <p>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.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Существует ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, однако ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию.</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения 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, период полувыведения увеличен. Суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.</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>ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</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</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 часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</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). Ка-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>рованы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.</p>	<p>тегории 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>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>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>то:</i></p>	<p><i>то:</i></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></p>
<p><i>Со стороны органов зрения</i></p>	<p><i>Редко:</i> преходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во</p>
<p><i>Редко:</i> преходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во</p>	<p>время внутривенного введения.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i></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><i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></p> <p><i>Нечасто:</i> икота.</p> <p><i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p>	<p>дения.</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><i>Нарушения со стороны сердца</i></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><i>Нарушения со стороны сосудов</i></p> <p><i>Часто:</i> чувство жара или «приливы».</p> <p><i>Нечасто:</i> снижение артериального давления.</p> <p><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></p> <p><i>Нечасто:</i> икота.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p> <p><i>Часто:</i> запор.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Часто:</i> запор.</p> <p><i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>Нечасто:</i> бессимптомное повышение печеночных ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).</p> <p><i>Общие и местные реакции</i></p> <p><i>Часто:</i> местные реакции при внутривенном введении — жжение в месте введения.</p>	<p><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>Нечасто:</i> бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (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>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ</p> <p>Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно применяемых в одно время с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом и пропифолом.</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 (напри-</p>	<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ</p> <p>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 пропифолом.</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 ак-</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>мер, 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 снижение частоты 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, карбамазепин и рифампицин</i></p> <p>У больных, получающих мощные индукторы CYP3A4 (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>тивности 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 снижение частоты 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, карбамазепин и рифампицин</i></p> <p>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.</p> <p><i>Серотонинергические лекарственные препараты (например, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
	<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>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.</p> <p>В пострегистрационных исследованиях были также зарегистрированы случаи двунправленной желудочковой тахикардии.</p> <p>Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения по-</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>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.</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>

Старая редакция	Новая редакция
<p>ступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон.</p> <p>Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.</p> <p>Таблетки лиофилизированные содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией.</p> <p>Таблетки лиофилизированные Зофран[®] следует доставать из упаковки непосредственно перед употреблением. Не следует выдавливать таблетки лиофилизированные Зофран[®] из фольги.</p> <p>Аккуратно отогните фольгу, как показано стрелкой на упаковке, и извлеките таблетку лиофилизированную Зофран[®]. Перед тем, как извлечь таблетку лиофилизированную, убедитесь, что упаковка из фольги не повреждена.</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> <p>Таблетки лиофилизированные содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией.</p> <p>Таблетки лиофилизированные Зофран[®] следует доставать из упаковки непосредственно перед употреблением. Не следует выдавливать таблетки лиофилизированные Зофран[®] из фольги. Аккуратно отогните фольгу, как показано стрелкой на упаковке, и извлеките таблетку лиофилизированную Зофран[®]. Перед тем, как извлечь таблетку лиофилизированную, убедитесь, что упаковка из фольги не повреждена.</p>

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

