



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 46 11

19 07 2012 № 0411-038/12

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Зофран

Субъектам обращения
лекарственных средств

Медицинским организациям

Федеральному центру
мониторинга безопасности
лекарственных средств ФГБУ
«Научный центр экспертизы
средств медицинского
применения» Росздравнадзора

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения направляет специалистам в области здравоохранения письмо ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия, в связи с выявленным риском удлинения интервала QT на фоне применения лекарственного препарата Зофран (международное непатентованное название – ондансетрон), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2 мг/мл, производства ГлаксоСмитКляйн Мэнюфэкчуринг С.п.А., Италия (регистрационное удостоверение - П N015077/01 от 05.02.2009, владелец регистрационного удостоверения ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия).

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Е.А. Тельнова



ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО
О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН

Дата: 06 июля 2012 г.

Тема: «Зофран[®]» (ондансетрон) вызывает дозозависимое удлинение интервала QT

Уважаемый доктор!

- Компания ГлаксоСмитКляйн информирует Вас о том, что препарат «Зофран[®]» (ондансетрон) вызывает дозозависимое удлинение интервала QT.
- «Зофран[®]» (ондансетрон) – это антагонист 5-HT₃ рецепторов, зарегистрированный для применения с целью предупреждения и устранения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также послеоперационных тошноты и рвоты.

Доза препарата «Зофран[®]» (ондансетрон) 32 мг внутривенно однократно в сутки больше не является рекомендованной для применения и не должна применяться.

Действие препарата «Зофран[®]» (ондансетрон) на интервал QTc было исследовано в слепом, рандомизированном, плацебо- и моксифлоксацином-контролируемом, перекрестном исследовании у 58 здоровых взрослых мужчин и женщин. «Зофран[®]» применялся в дозах 8 мг и 32 мг в виде внутривенных инфузий продолжительностью свыше 15 минут.

Результаты данного исследования демонстрируют, что «Зофран[®]» вызывает дозозависимое удлинение скорректированного интервала QT (QTc). Удлинение интервала QTc может привести к желудочковой тахикардии типа "пируэт" (TdP) – потенциально угрожающему жизни нарушению сердечного ритма. В наибольшей исследуемой дозе 32 мг внутривенно в течение 15 минут максимальное удлинение интервала QTc в среднем составляло около 20 миллисекунд. Такая степень удлинения позволяет предположить, что указанная доза может привести к клинически выраженному удлинению интервала QT у некоторых пациентов. В минимальной исследуемой дозе 8 мг внутривенно в



течение 15 минут максимальное удлинение интервала QTc в среднем составляло примерно 6 миллисекунд, что, в общем, считается связанным с меньшим риском аритмогенного эффекта. Несмотря на разницу в степени удлинения интервала QT между дозами, оцениваемыми в данном исследовании, в пострегистрационный период поступали сообщения об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, использующих ондансетрон как в высоких, так и в низких дозах.

ГлаксоСмитКляйн информирует:

- Удлинение интервала QTc, наблюдавшееся в указанном исследовании после введения препарата «Зофран[®]» в дозе 32 мг внутривенно указывает на возможность повышенного риска развития аритмии, поэтому доза 32 мг больше не является рекомендованной и не должна применяться.
- Для профилактики тошноты и рвоты, возникающих на фоне умеренно- и высокоэметогенной химиотерапии у взрослых, инъекция препарата «Зофран[®]» может пока использоваться в соответствии с инструкцией по применению во всех дозах, **кроме дозы, превышающей 24 мг внутривенно.**
- Для профилактики тошноты и рвоты, возникающих на фоне проводимой химиотерапии, препарат «Зофран[®]» сироп и препарат «Зофран[®]» таблетки для рассасывания пока могут применяться у взрослых в соответствии с инструкцией по применению.
- Ондансетрон для внутривенного введения в дозе свыше 8 мг (максимум до 24 мг) следует вводить в виде инфузии в течение, как минимум, 15 минут.
- Не вносилось изменений в рекомендованные дозы препарата «Зофран[®]» раствор для внутривенного и внутримышечного введения, препарата «Зофран[®]» сироп и препарата «Зофран[®]» таблетки для рассасывания для лечения тошноты и рвоты, возникающих на фоне проводимой химиотерапии, у детей и для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых и детей.

В раздел «Особые указания» действующей инструкции по применению препарата «Зофран[®]», раствор для внутривенного и внутримышечного введения будут внесены следующие изменения:

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа "пируэт" среди пациентов, получающих ондансетрон. Не следует назначать ондансетрон пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT. С осторожностью следует применять ондансетрон у пациентов с удлинением или риском удлинения QTc, включая пациентов с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями или у пациентов, принимающих другие



лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию.

Настоящее письмо не является полным представлением профиля безопасности препарата «Зофран[®]». Дополнительную информацию см. в инструкции по применению препарата.

Информация об исследовании

Влияние ондансетрона на интервал QTc оценивалось в ходе слепого, рандомизированного, контролируемого с помощью плацебо и активного вещества (моксифлоксацин), 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 внутривенной инфузии препарата «Зофран[®]» максимальная средняя (верхняя граница одностороннего 95% ДИ) разница QTcF (QT, скорректированный по формуле Фредерика) после вычитания исходного уровня и плацебо для дозы 8 мг составляла 5,84 (7,76 мсек). После внутривенного введения дозы 32 мг среднее (верхняя граница одностороннего 95% ДИ) увеличение интервала QTcF составило 19,57 (21,49) мсек, а верхняя граница оставалась более 10 мсек в течение 2 часов после 15-минутной инфузии. В данном исследовании не было получено значений QTc, превышающих 480 мсек, а также не наблюдалось удлинения интервала QTc более чем на 60 мсек. Значительных изменений в измеренных электрокардиографических интервалах PR или QRS не отмечалось.

Меры, принимаемые компанией ГлаксоСмитКляйн

В настоящее время компания ГлаксоСмитКляйн занимается обновлением инструкции по медицинскому применению препарата «Зофран[®]».

Результаты приведенного исследования направляются в регуляторные органы документ с описанием результатов исследования находится на стадии подготовки, а основные моменты исследования доступны на сайте (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449188>)

Действия, рекомендуемые специалистам здравоохранения

- Сообщите эту информацию медицинским работникам, находящимся в Вашем подчинении
- Перед назначением препарата «Зофран[®]» оцените наличие у Ваших пациентов факторов риска удлинения интервала QT или аритмии, например желудочковой тахикардии типа «пируэт».
- Дополнительные сведения о препарате «Зофран[®]» вы можете получить ознакомившись с инструкцией по применению препарата «Зофран[®]» или



- обратившись в службу медицинской информации ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг» по телефону +7 495 777 89 00, доб. 1379 или 1396.
- Компания ГлаксoСмитКляйн просит специалистов здравоохранения сообщать обо всех случаях возможных нежелательных явлений, передозировки, неожиданной пользы при использовании препаратов компании, а так же при применении препаратов ГСК во время беременности в ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»:
121614 Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 3
Тел. +7 495 77789 00
Адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com
- И в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития:
109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр 1
Тел. **(495) 698-45-38**; (499) 578-02-30
Адрес электронной почты: info@roszdravnadzor.ru, pharm@roszdravnadzor.ru

С уважением,

О.Б. Миленин
Медицинский директор
ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»