



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

Субъекты обращения
лекарственных средств

21.08.2012 № 044-759/12

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Зофран

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зофран (МНН: ондансетрон). В настоящее время в Российской Федерации лекарственный препарат Зофран зарегистрирован в следующих лекарственных формах:

- Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2 мг/мл, регистрационное удостоверение П N015077/01 от 05.02.2009;
- Сироп 4 мг/5 мл, регистрационное удостоверение П N015967/01 от 25.09.2009;
- Таблетки для рассасывания 4 мг, 8 мг, регистрационное удостоверение П N015809/01 от 14.07.2009;
- Суппозитории ректальные 16 мг, регистрационное удостоверение П N016094/01 от 02.11.2009.

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Е.А. Тельнова



ЗАО
ГлаксоСмитКляйнТрейдинг
Россия
121614, Москва
Ул. Крылатская, 17,
корп. 3, 5-й этаж
Бизнес-парк «Крылатские холмы»
Tel +7 495 777 89 00
Fax +7 495 777 89 01

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН

Дата: 06 августа 2012 г.

Тема: Зофран® (ондансетрон) вызывает дозозависимое удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Уважаемый доктор!

- Компания ГлаксоСмитКляйн информирует Вас о том, что препарат Зофран® (ондансетрон) вызывает дозозависимое удлинение интервала QT на электрокардиограмме.
- Зофран® (ондансетрон) – антагонист 5-HT₃ рецепторов, зарегистрированный для предупреждения и устранения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и радиотерапией, а также послеоперационных тошноты и рвоты.

Доза препарата Зофран® (ондансетрон) 32 мг внутривенно один раз в сутки больше не является рекомендованной для применения и не должна применяться.

Результаты недавно завершеного исследования демонстрируют, что Зофран® в дозе 32 мг в виде внутривенной инфузии вызывает дозозависимое удлинение скорректированного интервала QT (QTc). Удлинение интервала QTc может привести к желудочковой тахикардии типа "пируэт" (TdP) – нарушению сердечного ритма, потенциально угрожающему жизни. В наибольшей из исследуемых доз – 32 мг, вводимой 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 значимому удлинению интервала QT у некоторых пациентов. В минимальной исследуемой дозе 8 мг, введенной внутривенно в течение 15 минут максимальное удлинение интервала QTc в среднем составляло примерно 6 миллисекунд, что обычно считается связанным с меньшим риском развития аритмогенного эффекта. Несмотря на разницу в степени удлинения интервала QT между дозами, оцениваемыми в данном исследовании, при постмаркетинговом наблюдении имелись сообщения об удлинении интервала QT и желудочковой

тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получавших ондансетрон как в высоких, так и в низких дозах.

Компания ГлаксоСмитКляйн информирует:

- Удлинение интервала QTc, наблюдавшееся в указанном исследовании после введения препарата «Зофран®» в дозе 32 мг внутривенно, свидетельствует о возможности повышенного риска развития аритмии, поэтому доза 32 мг больше не является рекомендованной и не должна применяться.

Инъекционные формы:

- У взрослых для профилактики тошноты и рвоты на фоне умеренно- и высокоэметогенной химиотерапии, препарат «Зофран®» может использоваться в соответствии с инструкцией по применению во всех дозах, кроме дозы, превышающей 16 мг, вводимой внутривенно в течение как минимум 15 минут.
- Ондансетрон для внутривенного введения в дозе свыше 8 мг (максимум до 16 мг) следует вводить в виде инфузии в течение, как минимум, 15 минут.
- Для лечения тошноты и рвоты на фоне проводимой химиотерапии у детей и для лечения постоперационной тошноты и рвоты у взрослых и детей рекомендованные дозы препарата «Зофран®» раствор для внутривенного и внутримышечного введения, не изменились.

Формы для перорального применения:

- Для профилактики тошноты и рвоты, возникающих на фоне химиотерапии, препарат «Зофран®» сироп и препарат «Зофран®» таблетки для рассасывания могут применяться у взрослых в соответствии с инструкцией по применению.
- Для лечения тошноты и рвоты на фоне химиотерапии у детей, и для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых и детей, рекомендованные дозы препарата «Зофран®» сироп и таблетки для рассасывания не изменились.
- При применении ондансетрона происходит дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, при постмаркетинговом наблюдении поступали сообщения о развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получавших ондансетрон. Следует избегать назначения ондансетрона пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT. 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 гипомагниемию.

- Настоящее письмо не является исчерпывающим источником информации о применении препарата «Зофран®». Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Меры, принимаемые компанией ГлаксоСмитКляйн

В настоящее время компания ГлаксоСмитКляйн проводит обновление инструкции по медицинскому применению препарата «Зофран®».

Результаты приведенного исследования были направлены в регуляторные органы, документ с описанием результатов исследования находится на стадии подготовки, а краткое резюме результатов исследования доступно на сайте (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449188>)

Действия, рекомендуемые специалистам здравоохранения

- Сообщите эту информацию всем медицинским работникам, находящимся в Вашем подчинении.
- Перед назначением препарата «Зофран®» оцените наличие у каждого Вашего пациента факторов риска удлинения интервала QT или аритмии, например, желудочковой тахикардии типа «пируэт».
- Компания ГлаксоСмитКляйн 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 «ГлаксоСмитКляйн 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

Дополнительная информация

- «Зофран®» (ондансетрона гидрохлорид) – антагонист 5-HT₃ рецепторов, показанный для предупреждения и устранения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также послеоперационных тошноты и рвоты.
- Риск удлинения интервала QTc и развития аритмии, в том числе и желудочковой тахикардии типа "пируэт" (TdP) описан в инструкции по медицинскому применению Зофрана®. Ранее такие изменения интервала QTc не были установлены, поскольку методика определения степени

удлинения QTc, использовавшаяся в данном исследовании, ранее не применялась.

- Влияние ондансетрона на интервал QTc оценивалось в ходе слепого, рандомизированного, контролируемого с помощью плацебо и активного препарата контроля (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 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) удлинение интервала QTcF составило 19,57 (21,49) мсек, а верхняя граница удлинения интервала 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.
- Используя предварительно установленный подход к экстраполяции данных, полученных в вышеуказанном исследовании, возможно предсказать влияние Зофрана®, применяемого в других дозировках, на максимальную среднюю разницу (верхняя граница одностороннего 95% ДИ) QTcF после вычитания исходного уровня и плацебо. Предполагается, что после внутривенного введения 16 мг ондансетрона в течение, как минимум 15 минут, удлинение QTc составит 9,1 (11,2) мсек. При применении ондансетрона перорально в различных дозировках предполагаемое время удлинения QTcF составит менее 10 мсек.
- Дополнительные сведения о препарате «Зофран®» вы можете получить, обратившись в службу медицинской информации ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по телефону +7 495 777 89 00, доб. 1379 или 1396 или по электронной почте medinforu@gsk.com

С уважением,

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

