

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРОПІСЕТРОН
(TROPISETRON)

Склад:

діюча речовина: тропісетрону гідрохлорид;

1 мл розчину містить 1,128 мг тропісетрону гідрохлориду у перерахуванні на тропісетрон 1 мг;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована, натрію хлорид, натрію ацетат тригідрат, кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій/інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби та препарати, що усувають нудоту. Код АТХ А04А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тропісетрон – сильнодіючий і високоселективний конкурентний антагоніст 5-НТ₃-рецепторів – підкласу рецепторів серотоніну, розміщених на периферичних нейронах і в ЦНС. Хірургічні втручання і лікування із застосуванням певних препаратів, у тому числі деяких хімотерапевтичних засобів, можуть сприяти виділенню серотоніну (5-НТ) з enteroхромафіноподібних клітин, розміщених у слизовій оболонці травного тракту. Це ініціює блювальний рефлекс і супутнє відчуття нудоти. Тропісетрон селективно блокує збудження пресинаптичних 5-НТ₃-рецепторів периферичних нейронів, які беруть участь у виникненні блювального рефлексу, а також може чинити додаткову пряму дію на 5-НТ₃-рецептори, розміщені в ЦНС і опосередковують вплив блукаючого нерва на *area postrema*. Вважається, що цей вплив лежить в основі механізму протиблювальної дії тропісетрону.

Тривалість дії препарату становить 24 години, що дає змогу приймати його 1 раз на добу. У дослідженнях, де препарат застосовували протягом багаторазових циклів хімотерапії, ефективність препарату зберігалася.

Тропісетрон запобігає нудоті і блюванню, спричинених хірургічним втручанням або

протипухлинною хіміотерапією, при цьому екстрапірамідних побічних ефектів не відзначається.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Тропісетрон всмоктується з травного тракту майже повністю (понад 95 %). Період напівабсорбції у середньому становить приблизно 20 хвилин.

Розподіл.

Неспецифічне зв'язування тропісетрону з білками плазми крові (переважно з альфа₁-глікопротеїнами) становить 71 %. Об'єм розподілу у дорослих становить від 400 до 600 л; у дітей віком від 3 до 6 років – приблизно 145 л, віком від 7 до 15 років – приблизно 265 л.

Метаболізм.

Максимальна концентрація у плазмі крові досягається у межах 3 годин. Біодоступність залежить від величини дози: після прийому препарату у дозі 5 мг вона сягає приблизно 60 % і підвищується (навіть до 100 %) після прийому препарату у дозі 45 мг. Значення біодоступності і кінцевого періоду напіввиведення у дітей подібні до відповідних показників, які спостерігалися у здорових добровольців.

Метаболізм тропісетрону здійснюється шляхом гідроксильовання у 5, або 6, або 7 положеннях індольного кільця з наступною реакцією кон'югації з утворенням глюкуроніду або сульфату і виведенням із сечею або жовчю (співвідношення вмісту метаболітів у сечі і калі становить 5:1). Активність метаболітів тропісетрону щодо 5-HT₃-рецепторів значно знижена, і вони не беруть участі у реалізації фармакологічної дії препарату. Метаболізм тропісетрону має зв'язок із генетично детермінованим поліморфізмом спартеїну/дебризохіну. Відомо, що майже 8 % осіб європеїдної раси мають низький метаболізм спартеїну/дебризохіну.

При повторних призначеннях препарату Тропісетрон у дозах, що перевищують 10 мг 2 рази на добу, може відбутися насичення ферментної системи печінки, яка бере участь у метаболізмі тропісетрону, що може призвести до дозозалежного підвищення рівня тропісетрону у плазмі крові. Проте навіть в осіб, у яких знижений метаболізм тропісетрону, застосування таких доз препарату не призводило до збільшення його концентрації у плазмі вище переносимих значень. Тому припускають, що у разі, коли для запобігання виникнення нудоти і блювання під час протипухлинної хіміотерапії протягом 6 днів буде застосовуватися рекомендована доза препарату (5 мг 1 раз на добу), накопичення тропісетрону не буде мати клінічного значення.

Виведення.

В осіб, у яких прискорений метаболізм тропісетрону, період напіввиведення (бета-фаза) становить приблизно 8 годин; у пацієнтів, у яких знижений метаболізм тропісетрону, цей показник може збільшуватися до 45 годин.

Загальний кліренс тропісетрону становить приблизно 1 л/хв, при цьому нирковий кліренс – майже 10 % від цієї величини. У пацієнтів, у яких знижений метаболізм тропісетрону,

загальний кліренс знижується до 0,1-0,2 л/хв, при цьому величина ниркового кліренсу не змінюється. Зниження позаниркового кліренсу призводить приблизно до 4-5-разового подовження періоду напіввиведення і до 5-7-разового підвищення значень площі під кривою «концентрація-час» (AUC). Величина максимальної концентрації і об'єм розподілу у таких пацієнтів не відрізняються від відповідних показників у пацієнтів, які швидко метаболізують тропісетрон. У пацієнтів з низьким рівнем метаболізму тропісетрону частина незміненого препарату, що виводиться із сечею, вища, ніж у пацієнтів, у яких прискорений метаболізм тропісетрону.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Запобігання нудоті і блюванню, що виникають внаслідок протипухлинної хіміотерапії;
- усунення нудоти і блювання, що виникають у післяопераційний період;
- запобігання нудоті і блюванню, що виникають після гінекологічних інтраабдомінальних хірургічних втручань. З метою досягнення оптимальної величини співвідношення «ефект/ризик» застосування препарату слід призначати пацієнткам, в анамнезі яких є відомості щодо розвитку післяопераційної нудоти і блювання.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тропісетрону, до інших антагоністів 5-HT₃-рецепторів або до будь-яких інших компонентів, що входять до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату з лікарськими засобами, що індукують ферментні системи печінки (наприклад з фенobarбіталом), призводить до зниження концентрацій тропісетрону у плазмі крові. Тому пацієнтам, у яких прискорений метаболізм тропісетрону, необхідно підвищувати дози препарату (пацієнти, в яких метаболізм тропісетрону повільний, цього не потребують). Вплив інгібіторів ферментної системи цитохрому P450 (таких як циметидин) на рівні тропісетрону у плазмі незначний; зміни дозування в таких випадках не потрібні. Дослідження взаємодії тропісетрону із засобами для наркозу не здійснювалися.

У кількох пацієнтів, яким застосовували тропісетрон, спостерігалось подовження інтервалу QTс, при цьому хворі приймали одночасно препарати, які відомі своєю здатністю спричиняти такий ефект. У дослідженнях із застосуванням одного препарату у терапевтичних дозах не повідомляли про пролонгацію інтервалу QTс. Незважаючи на це, слід проявляти обережність при застосуванні препарату з іншими лікарськими препаратами, які можуть збільшувати інтервал QTс.

Особливості застосування.

Застосування пацієнтам зі зниженим метаболізмом спартеїну/дебризохіну.

У пацієнтів, які належать до цієї категорії (вони становлять приблизно 8 % від групи осіб європеїдної раси), період напіввиведення тропісетрону подовжений (у 4-5 разів порівняно з особами, які інтенсивно метаболізують спартеїн/дебризохін). Проте при внутрішньовенному введенні тропісетрону у дозах, що сягають 40 мг, двічі на добу протягом 7 днів здоровим добровольцям, які належать до категорії пацієнтів, що погано метаболізують спартеїн/дебризохін, серйозних небажаних явищ не відзначалося. Ці спостереження вказують на те, що при проведенні 6-денних курсів лікування пацієнтів, які належать до категорії осіб, які погано метаболізують спартеїн/дебризохін, необхідності у зниженні звичайної добової дози препарату 5 мг не виникає.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок.

У пацієнтів із гострим гепатитом або жировою дистрофією печінки змін фармакокінетики тропісетрону не відзначається. На противагу цьому у пацієнтів із цирозом печінки або порушеннями функції нирок концентрації тропісетрону у плазмі можуть перевищувати (максимально на 50 %) показники, що виявляються у здорових добровольців, які належать до групи осіб, що інтенсивно метаболізують спартеїн/дебризохін. Проте, якщо таким пацієнтам тропісетрон призначати у вигляді рекомендованих 6-денних курсів по 5 мг/добу, зменшувати дозу препарату не потрібно.

Застосування пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією слід уникати застосування препарату у добових дозах, що перевищують 10 мг, оскільки це може призвести до подальшого підвищення артеріального тиску.

Застосування пацієнтам із захворюваннями серця.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із порушеннями серцевого ритму і провідності, а також пацієнтам, яких лікують антиаритмічними препаратами або бета-адреноблокаторами, оскільки наявний досвід одночасного застосування тропісетрону і засобів для наркозу у таких випадках обмежений.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Не існує даних, які свідчили б про те, що у пацієнтів літнього віку (порівняно з молодшими пацієнтами) потрібно застосовувати інші дози препарату, або про те, що в них можуть виникати будь-які інші побічні реакції.

Цей лікарський засіб при застосуванні у максимальній дозі 5 мг/добу містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Тропісетрон не можна зберігати у відкритих ампулах; слід використовувати одразу після розкриття ампули.

Застосування препарату у період вагітності або годування груддю.

Тропісетрон не слід призначати у період вагітності.

Невідомо, чи екскретується тропісетрон у грудне молоко, тому на період лікування слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем немає.

Хворим, у яких спостерігаються такі побічні ефекти як запаморочення і підвищена втомлюваність, слід утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Запобігання нудоті і блюванню, що виникають внаслідок протипухлинної хіміотерапії.

Діти

Дітям віком від 2 років рекомендована доза препарату – 0,2 мг/кг (0,2 мл/кг); максимальна добова доза – 5 мг. У перший день, за короткий проміжок часу до застосування протипухлинної хіміотерапії, рекомендується внутрішньовенно вводити препарат: у вигляді інфузії (після розведення такими загальноживаними розчинами для інфузій як розчин натрію хлориду 0,9 %, розчин Рінгера, розчин глюкози 5 %), або у вигляді повільної ін'єкції (не менше 1 хвилини). Потім, з 2-го по 6-й день, препарат призначати внутрішньо у вигляді розчину. Одразу ж після розведення апельсиновим соком відповідної кількості тропісетрону, що міститься в ампулі, приймати зранку, за 1 годину до вживання їжі.

Дорослі

Дорослим тропісетрон рекомендується у вигляді 6-денного курсу по 5 мг/добу. У перший день призначати внутрішньовенно за короткий проміжок часу до застосування протипухлинної хіміотерапії: у вигляді інфузій (після попереднього розведення), або у вигляді повільної ін'єкції (не менше 1 хвилини). Потім, з 2-го по 6-й день, препарат призначати внутрішньо у вигляді капсул.

Якщо застосування одного тропісетрону чинить недостатню протиблювальну дію, лікувальний ефект препарату можна посилити призначенням дексаметазону.

Усунення і запобігання нудоті і блюванню, що виникають у післяопераційний період.

Дорослі

Рекомендується внутрішньовенно вводити тропісетрон у дозі 2 мг одноразово: у вигляді інфузій (після попереднього розведення у 40 мл розчину) або у вигляді повільної ін'єкції (не менше 30 секунд). Для запобігання нудоті і блюванню, що виникають у післяопераційному періоді, препарат слід застосовувати незадовго до введення наркозу.

Інструкції щодо використання.

Ампули препарату містять по 1 мг/1 мл водного розчину. Розчин, що міститься в ампулах, сумісний із такими розчинами для ін'єкцій (1 мг тропісетрону розчиняється в 20 мл): розчин глюкози 5 %; манітол 10 %; розчин Рінгера; розчин натрію хлориду 0,9 %; розчин калію хлориду 0,3 %. Розчин, що міститься в ампулах, також не інактивується у контейнерах для інфузій звичайного типу (виготовлених зі скла, ПВХ) і наборами для проведення інфузій. Додатково розведені розчини фізично і хімічно стабільні принаймні протягом 24 годин. З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати одразу. В іншому випадку – час зберігання та умови використання залишаються на відповідальності використовувача та мають становити не більше 24 годин при температурі 2-8 °С.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми. У випадку повторного застосування дуже високих доз препарату спостерігалися зорові галюцинації; у пацієнтів із попередньою артеріальною гіпертензією підвищення артеріального тиску.

Лікування. Показане симптоматичне лікування під постійним контролем життєво важливих функцій організму і загального стану пацієнта.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату в рекомендованих дозах небажані ефекти є швидкоплинними. При застосуванні препарату у дозі 2 мг найчастіше повідомлялося про головний біль. При застосуванні препарату у дозі 5 мг спостерігався запор, зрідка – запаморочення, підвищена втомлюваність і порушення з боку травного тракту, такі як біль у животі та діарея.

Як і при застосуванні інших антагоністів 5-HT₃-рецепторів, спостерігалися реакції гіперчутливості («реакції I типу»), що характеризувалися одним або кількома такими симптомами: приплив та/або генералізована кропив'янка, дискомфорт у грудній клітці, задишка, артеріальна гіпотензія.

З боку імунної системи: гіперчутливість; дуже рідко спостерігались анафілактичні реакції/шок.

З боку нервової системи: головний біль, сонливість, запаморочення, непритомність.

З боку серця: дуже рідко повідомлялося про зупинку серця та кровообігу.

З боку судин: артеріальна гіпотензія або гіпертензія, припливи; дуже рідко повідомлялося про

колапс.

З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння: диспное, дискомфорт у грудній клітці, задишка; дуже рідко повідомлялося про бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, діарея, абдомінальний біль.

З боку метаболізму та харчування: анорексія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: генералізована кропив'янка; дуже рідко спостерігалися висипання, еритема.

Загальні порушення та порушення у місці введення: підвищена втомлюваність.

Деякі з цих симптомів можуть бути спричинені супутньою терапією або основною хворобою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморозувати!
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не застосовувати розчинники, не вказані у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у пачці; по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «БІОЛІК ФАРМА».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Місцезнаходження юридичної особи:

Україна, 61070, Харківська обл., місто Харків, Помірки, будинок 70.

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 61070, Харківська обл., місто Харків, Помірки-70, будинок б/н.