

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства ТРОПИСЕТРОН

Торговое название: Трописетрон.

Международное непатентованное название: Трописетрон (Tropisetron).

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Состав на одну ампулу: *активное вещество:* трописетрона (в виде трописетрона гидрохлорида) – 5,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрат, кислота лимонная моногидрат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Противорвотные средства и средства для устранения тошноты. Антагонисты серотониновых рецепторов.

Код АТС: A04AA03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оказывает противорвотное действие. Селективно блокирует пресинаптические 5-HT₃-рецепторы периферических нейронов и ЦНС, вследствие чего угнетается рвотный рефлекс. Блокирует рвотный рефлекс (и сопровождающее его чувство тошноты), вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми лекарственными средствами, стимулирующими выброс серотонина (5-HT₃) из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, а также синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Продолжительность эффекта составляет 24 ч, что позволяет применять лекарственное средство 1 раз в сутки. Сохраняет эффективность при использовании во время повторных курсов химиотерапии. В отличие от ряда других лекарственных средств, применяемых для предотвращения тошноты и рвоты, трописетрон не вызывает экстрапирамидных побочных расстройств (мышечная ригидность, гипокинезия, тремор головы и рук). Оказывает дополнительное прямое воздействие на 5-HT₃-серотониновые рецепторы в ЦНС, которые опосредуют передачу импульсов по п. vagus на клетку-мишень.

Фармакокинетика

Всасывание. Трописетрон всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью (более, чем на 95 %). Период полуабсорбции составляет в среднем около 20 мин.

Распределение. Неспецифическое связывание трописетрона с белками плазмы (преимущественно с альфа1-гликопротеинами) составляет 71 %. Объем распределения у

взрослых составляет от 400 до 600 л; у детей в возрасте от 3 до 6 лет – около 145 л, у детей в возрасте от 7 до 15 лет – примерно 265 л.

Метаболизм. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 часов. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема лекарственного средства в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60 % и повышается (вплоть до 100 %) после приема лекарственного средства в дозе 45 мг. Значения биодоступности и конечного периода полувыведения у детей сходны с соответствующими показателями, наблюдавшимися у здоровых добровольцев. Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксилирования в 5, 6 или 7 положениях индольного кольца, с последующей реакцией конъюгации с образованием глюкуронида или сульфата и выведением с мочой или с желчью (соотношение содержания метаболитов в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов трописетрона в отношении 5-HT₃-рецепторов значительно снижена, и они не участвуют в реализации фармакологического действия лекарственного средства. Метаболизм трописетрона имеет связь с генетически детерминированным полиморфизмом спартеина/дебризохина. Известно, что около 8 % лиц европеоидной расы имеют низкий метаболизм спартеина/дебризохина.

При повторных назначениях трописетрона в дозах, превышающих 10 мг два раза в день, может произойти насыщение ферментной системы печени, участвующей в метаболизме трописетрона, что может привести к дозозависимому повышению уровней трописетрона в плазме. Однако у лиц, плохо метаболизирующих трописетрон, применение таких доз лекарственного средства не приводит к увеличению концентрации лекарственного средства в плазме выше переносимых значений. В случае применения трописетрона с целью предупреждения тошноты и рвоты во время противоопухолевой химиотерапии на протяжении 6 дней и более в дозе 5 мг один раз в день, накопление трописетрона не имеет клинического значения.

Выведение. У лиц, быстро метаболизирующих трописетрон, период полувыведения (бета-фаза) составляет около 8 часов; у пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиниться до 45 ч.

Общий клиренс трописетрона составляет около 1 л/мин, при этом почечный клиренс составляет около 10 % от этой величины. У пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, общий клиренс снижается до 0,1–0,2 л/мин, при этом величина почечного клиренса не изменяется. Снижение внепочечного клиренса приводит примерно к 4–5-кратному удлинению периода полувыведения и к 5–7-кратному повышению значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Величина максимальной концентрации и объем распределения у таких пациентов не отличаются от соответствующих показателей у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон. У пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона доля неизмененного лекарственного средства, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон.

Показания к применению

- предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии;
- устранение тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде;
- предупреждение тошноты и рвоты, возникающих после гинекологических интраабдоминальных хирургических вмешательств. С целью достижения оптимальной величины соотношения "эффект/риск" применение лекарственного средства должно ограничиваться пациентками, в анамнезе которых имеются сведения о развитии послеоперационной тошноты и рвоты.

Способ применения и дозы

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии.

Взрослые. Взрослым трописетрон рекомендуется в виде 6-дневных курсов по 5 мг/сут. В первый день назначают в/в за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии: в виде инфузии (после предварительного разведения) или в виде медленной инъекции (не менее 1 мин). Для инфузионного введения лекарственное средство разводят такими общеупотребительными растворами для инфузий, как изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5 % раствор декстрозы. Затем со 2-го по 6-ой день лекарственное средство назначают внутрь.

Если применение одного трописетрона оказывает недостаточное противорвотное действие, лечебный эффект лекарственного средства может быть усилен назначением дексаметазона. Внутрь лекарственное средство следует принимать утром, запивая водой, сразу же после подъема, за 1 ч до приема пищи.

Дети. У детей старше 2-х лет рекомендуемая доза трописетрона составляет 0,2 мг/кг; максимальная суточная доза – до 5 мг. В первый день, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется в/в введение в виде инфузии (после предварительного разведения). Затем со 2-го по 6-ой день лекарственное средство назначают внутрь. У детей с массой тела 25 кг и выше рекомендуемая суточная доза для приема внутрь составляет 5 мг.

Трописетрон может быть назначен в виде раствора для приема внутрь сразу же после разведения соответствующего количества трописетрона, содержащегося в ампуле, апельсиновым соком или другим напитком и должен приниматься утром за 1 ч до приема пищи.

Устранение и предупреждение тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде.

Взрослые. Рекомендуется в/в введение трописетрона в дозе 2 мг в виде инфузии (после предварительного разведения) или в виде медленной инъекции (не менее 30 сек). Для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде, трописетрон следует применять незадолго до введения наркоза.

Дети. Нет опыта применения у детей. Трописетрон не рекомендуется для лечения послеоперационной тошноты у детей.

Пациенты с медленным метаболизмом дебризохин-спартеина. У лиц с низким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина период полувыведения трописетрона удлинён (в 4-5 раз по сравнению с лицами с высоким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина). Однако при в/в введении в дозах, достигающих 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, здоровым добровольцам, относящимся к категории лиц с низким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина, серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Эти наблюдения указывают на то, что при проведении 6-ти дневных курсов лечения у пациентов, относящихся к категории лиц с низким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина, необходимости в снижении обычной суточной дозы лекарственного средства, составляющей 5 мг, не возникает. У этой группы пациентов такие нежелательные эффекты, как головная боль и запоры, наблюдались чаще.

Нарушение функции печени и почек. У пациентов с острым гепатитом или с жировой дистрофией печени изменений фармакокинетики трописетрона не отмечается. У пациентов с циррозом печени или нарушениями функции почек концентрации трописетрона в плазме могут превышать (максимально на 50 %) те показатели, которые выявляются у здоровых добровольцев, относящихся к группе лиц с высоким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина. Тем не менее, при применении лекарственного средства у таких пациентов коррекция режима дозирования лекарственного средства не требуется.

Пожилые лица. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

СЕРТИФИКАТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Существует потенциальный риск перекрестной реакции с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов. У пациентов с медленным метаболизмом лекарственного средства увеличивается период полувыведения (в 4-5 раз дольше, чем у пациентов с быстрым метаболизмом), но обычную дозу не уменьшают. Фармакокинетика не изменяется у пациентов с острым гепатитом или с заболеванием печени с избыточным накоплением жира, следовательно, обычная доза может быть использована. У пациентов с циррозом печени или нарушением функции почек концентрация лекарственного средства в плазме крови может быть на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев с быстрым метаболизмом, но обычная доза 2 мг и 5 мг не должна быть уменьшена. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью до начала приема показано фенотипическое исследование, чтобы исключить лиц с медленным метаболизмом.

Могут отмечаться изменения на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, как и при использовании других антагонистов 5-HT-рецепторов. Удлинение интервала QT наблюдается после введения высокой дозы (до 80 мг) лекарственного средства внутривенно. Из-за ограниченного опыта следует проявлять осторожность при назначении лекарственного средства пациентам с нарушением сердечного ритма или с нарушением проводимости, а также, когда лекарственное средство назначается одновременно с антиаритмическими лекарственными средствами, бета-адреноблокаторами или лекарственными средствами, которые могут продлить QT интервал.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение во время беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Данных о влиянии на способность к управлению автомобилем и другими потенциально опасными механизмами не имеется, однако такие возможные побочные реакции со стороны нервной системы, как головная боль, головокружение и усталость, могут привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенobarбитал) снижают концентрацию трописетрона в крови. Поэтому у пациентов, которые быстро метаболизируют трописетрон, необходимо повышение доз (у пациентов, которые метаболизируют трописетрон медленно, этого не требуется). Влияния ингибиторов ферментной системы цитохрома P450, таких как циметидин, на уровни трописетрона в плазме незначительны; изменений дозирования лекарственного средства в таких случаях не требуется. Исследования взаимодействия трописетрона со средствами для наркоза не проводились.

Удлинение интервала QT было отмечено у нескольких пациентов, которым трописетрон назначался в сочетании с лекарственными средствами, вызывающими удлинение этого интервала. В то же время в тех исследованиях, где применялся только один трописетрон в терапевтических дозах, удлинение интервала QT отмечено не было. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном применении трописетрона и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

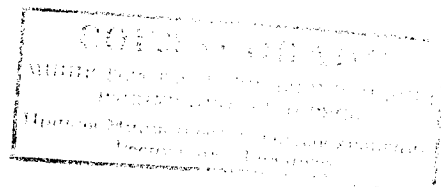
Упаковка

По 5 мл в ампулах в упаковке № 5 или в контурной ячейковой упаковке № 5x1, № 5x2.

Условия отпуска

По рецепту.

Применять в условиях стационара.



Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

