

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТРОПІСЕТРОН
(TROPISETRON)

Склад:

діюча речовина: 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.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби. Код АТС А04А А03.

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 пацієнтам, в анамнезі яких є відомості щодо розвитку післяопераційної нудоти і блювання.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тропісетрону, до інших антагоністів 5-НТ₃-рецепторів або до будь-яких інших компонентів, що входять до складу препарату.

Спосіб застосування та дози.

Запобігання нудоті і блюванню, що виникають внаслідок протипухлинної хіміотерапії.

Діти

Дітям 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 внутрішньовенне введення препарату: у вигляді інфузії (після розведення такими загальноживаними розчинами для інфузій, такими 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 призначають 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 призначають 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 призначають внутрішньо у вигляді капсул.

Якщо застосування одного тропісетрону чинить недостатню протиблювальну дію, лікувальний ефект препарату може бути посилений призначенням дексаметазону.

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

Дорослі

Рекомендується внутрішньовенне введення тропісетрону 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 °C.

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 крові до обличчя та/або генералізована кропив'янка, дискомфорт у грудній клітці, задишка, артеріальна гіпотензія.

Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, сонливість, запаморочення, непритомність.

Судинні порушення: артеріальна гіпотензія або гіпертензія, припливи крові.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: диспное, дискомфорт у грудній клітці.

Порушення з боку травної системи: запор, діарея, абдомінальний біль.

Порушення обміну речовин, метаболізму: анорексія.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: генералізована кропив'янка.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність.

Дуже рідко спостерігалися такі реакції гіперчутливості: висипання, еритема та анафілактичні реакції/шок. У дуже рідких випадках повідомлялося про колапс, зупинку серця та кровообігу, бронхоспазм. Деякі з цих симптомів можуть бути спричинені супутньою терапією або основною хворобою.

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.

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.

Діти. Препарат застосовують дітям від 2 років.

Особливості застосування.

Застосування пацієнтам зі зниженим метаболізмом спартеїну/дебризохіну.

У пацієнтів, які належать до цієї категорії (вони становлять приблизно 8 % від групи осіб європеоїдної 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 день 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, що 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 призначають 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) потрібне застосування інших доз препарату, або про те, що в них можуть виникати будь-які інші побічні реакції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

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. Тому у пацієнтів, у яких прискорений метаболізм тропісетрону, необхідне підвищення доз 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, спостерігалися подовження інтервалу QTc, 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 QTc. Незважаючи на це, слід проявляти обережність при застосуванні препарату з іншими лікарськими препаратами, які можуть збільшувати інтервал QTc.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тропісетрон – сильнодіючий і високоселективний конкурентний антагоніст 5- HT₃- рецепторів – підкласу рецепторів серотоніну, розміщених на периферичних нейронах і в ЦНС. Хірургічні втручання і лікування із застосуванням певних препаратів, у тому числі деяких хіміотерапевтичних засобів, можуть сприяти виділенню серотоніну (5- HT) з ентерохромафіноподібних клітин, розміщених у слизовій оболонці травного тракту. Це ініціює блювальний рефлекс і супутнє відчуття нудоти. Тропісетрон селективно блокує збудження пресинаптичних 5-HT₃-рецепторів периферичних нейронів, які беруть участь у виникненні блювального рефлексу, а також може чинити додаткову пряму дію на 5-HT₃-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 хіміотерапії, 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 від 3 до 6 років – приблизно 145 л, 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 гідроксилювання у 5, або 6, або 7 положеннях індольного кільця з наступною реакцією кон'югації з утворенням глюкуроніду або сульфату і виведенням із сечею або жовчею (співвідношення вмісту метаболітів у сечі і калі складає 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. Проте навіть в осіб, в 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 виникненню 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) складає приблизно 8 годин; у пацієнтів, у яких знижений метаболізм тропісетрону, цей показник може збільшуватися до 45 годин.

Загальний кліренс тропісетрону складає 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Несумісність.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 2 °C до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Упаковка.

По 2 мл або 5 мл в ампулах № 5.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-ПОЛІК».

Місцезнаходження.

61070, Україна, м. Харків, Помірки.