

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трописетрон, 1 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трописетрон (в виде трописетрона гидрохлорида).

Каждая ампула содержит 5,00 мг трописетрона (в виде трописетрона гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия цитрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Трописетрон показан к применению для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 лекарственный препарат назначают внутрь.

Если применение одного трописетрона оказывает недостаточное противорвотное действие, лечебный эффект лекарственного препарата может быть усилен назначением дексаметазона. Внутрь лекарственный препарат 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 лекарственный препарат назначают внутрь. У детей с массой тела 25 кг и выше рекомендуемая суточная доза для применения внутрь составляет 5 мг.

Трописетрон может быть назначен в виде раствора для применения 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с медленным метаболизмом дебризохин-спартеина

У лиц с низким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина период полувыведения трописетрона удлинен (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 препарата, составляющей 5 мг, не возникает. У этой группы пациентов такие нежелательные реакции, как головная боль и запоры, наблюдались чаще.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

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 препарата у таких пациентов коррекция режима дозирования лекарственного препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Способ применения

Внутривенно капельно (в течение 15 минут) или медленно струйно (не менее 1 минуты). Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к трописетрону, другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность (за исключением хирургических вмешательств при проведении медицинского аборта);
- период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание на время лечения);
- детский возраст до 2 лет – для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой терапии, до 18 лет – для устранения и предупреждения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде;
- тяжелые нарушения функции почек у пациентов, которые плохо метаболизируют трописетрон.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при назначении на фоне неконтролируемой гипертензии и учитывать возможность снижения скорости реакции.

Использовать только свежеприготовленные растворы.

Существует потенциальный риск перекрестной реакции с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов. У пациентов с медленным метаболизмом спартеина/дебризохина лекарственного препарата увеличивается период полувыведения (в 4-5 раз дольше, чем у пациентов с быстрым метаболизмом). Однако, при проведении 6-дневных курсов лечения пациентов, относящихся к категории лиц с низким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина, необходимости в снижении обычной суточной дозы препарата, составляющей 5 мг, не возникает.

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 препарата 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 применения 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 препарата внутривенно. Из-за ограниченного опыта следует проявлять осторожность при назначении лекарственного препарата пациентам с нарушением сердечного ритма или с нарушением проводимости, а также, когда лекарственный препарат назначается одновременно с антиаритмическими лекарственными препаратами, бета-адреноблокаторами или лекарственными препаратами, которые могут продлить QT интервал.

Вспомогательные вещества

В 5 мл раствора содержится 0,18 ммоль (4,14 мг) натрия, в 2 мл раствора содержится 0,07 ммоль (1,66 мг) натрия. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, этанол, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты и др. препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени) снижают концентрацию тропisetрона в крови. Поэтому у пациентов, которые быстро метаболизируют тропisetрон, необходимо повышение доз (у пациентов, которые метаболизируют тропisetрон медленно, этого не требуется). Влияния ингибиторов ферментной системы цитохрома P450, таких как циметидин, на уровни тропisetрона в плазме незначительны; изменений дозирования лекарственного препарата в таких случаях не требуется. Исследования взаимодействия тропisetрона с препаратами для наркоза не проводились.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказано применение во время беременности (за исключением хирургических вмешательств при проведении медицинского аборта).

Лактация

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии на способность к управлению автомобилем и другими потенциально опасными механизмами не имеется, однако такие возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы, как головная боль, головокружение и усталость, могут привести к

замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции перечислены в порядке убывания тяжести.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность, генерализованная крапивница	нечасто
	бронхоспазм*, анафилактический шок*	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль	очень часто
	головокружение	часто
	обмороки	нечасто
Нарушения со стороны сердца	аритмия*, остановка сердца*	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	гипотония, приливы крови к лицу	нечасто
	циркуляторный коллапс*	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, чувство дискомфорта в грудной клетке	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор	очень часто
	боль в животе, диарея	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	эритема*, сыпь*	частота неизвестна

Общие нарушения и реакции в месте введения*	утомляемость	часто
---	--------------	-------

* На основании постмаркетингового опыта применения. Так как эти сообщения поступали от населения, невозможно достоверно оценить их частоту и связь с применением трописетрона.

Кроме того, в пострегистрационном периоде очень редко сообщалось о возникновении коллапса, обморока или сердечно-сосудистых расстройствах. Однако эти нежелательные реакции могли быть вызваны как проведением химиотерапии основного заболевания, так и обусловлены сопутствующей терапией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае повторного применения очень высоких доз трописетрона возможны зрительные галлюцинации; у пациентов с предшествующей артериальной гипертензией — повышение артериального давления.

Лечение

Показано симптоматическое лечение под постоянным контролем жизненно важных функций организма и состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и обмен веществ. Противорвотные и противотошнотные препараты. Блокаторы серотониновых 5ht3-рецепторов.

Код АТХ: A04AA03.

Механизм действия

Трописетрон – высокоселективный конкурентный антагонист 5-HT₃-рецепторов (подкласс рецепторов к серотонину), расположенных на периферических нейронах и в ЦНС. Оказывает противорвотное действие. Селективно блокирует пресинаптические 5-HT₃-рецепторы периферических нейронов и ЦНС и опосредующие влияние блуждающего нерва на *area postrema*, вследствие чего угнетается рвотный рефлекс. Блокирует рвотный рефлекс (и сопровождающее его чувство тошноты), вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми лекарственными препаратами, 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 лекарственный препарат 1 раз в сутки. Сохраняет эффективность при использовании во время повторных курсов химиотерапии. В отличие от ряда других лекарственных препаратов, применяемых для предотвращения тошноты и рвоты, трописетрон не вызывает экстрапирамидных нежелательных расстройств (мышечная ригидность, гипокинезия, тремор головы и рук). Оказывает дополнительное прямое воздействие на 5-HT₃-серотониновые рецепторы в ЦНС, которые опосредуют передачу импульсов по *n.vagus* на клетку-мишень.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 70 %. 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.

Биотрансформация

Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 часов. Биодоступность зависит от величины дозы: после применения лекарственного препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60 % и повышается (вплоть до 100 %) после применения лекарственного препарата 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 препарата. 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 препарата не приводит к увеличению концентрации лекарственного препарата 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.

Элиминация

У лиц, быстро метаболизирующих трописетрон, период полувыведения (бета-фаза) составляет около 8 часов; у пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиняться до 30-45 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 препарата, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон. Препарат выводится преимущественно почками (70 % в виде метаболитов; около 8 % в неизмененном виде), через кишечник выводится примерно 15 % препарата в виде метаболитов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрат;

Кислота лимонная моногидрат;

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Раствор, содержащийся в ампулах, совместим со следующими растворами для инъекций (1 мг трописетрона разводится в 20 мл): декстроза 5 %; маннитол 10%; раствор Рингера; натрия хлорид 0,9 %; калия хлорид 0,3 %.

Раствор, содержащийся в ампулах, также совместим с контейнерами для инфузий обычного типа (изготовленными из стекла, PVC) и наборами для проведения инфузий.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить блистер в пачке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл в ампулы. На ампулы наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер).

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается упаковка ампул со скарификатором ампульным.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления раствора для инфузий

Для инфузионного введения лекарственный препарат разводят такими общеупотребительными растворами для инфузий, как изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5 % раствор декстрозы.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь,

220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту, в условиях стационара.

Общая характеристика лекарственного препарата Трописетрон доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>.