



НД РБ

11815-2018

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трописетрон, 5 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трописетрон (в виде трописетрона гидрохлорида).

Каждая капсула содержит 5 мг трописетрона (в виде трописетрона гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Капсулы твердые желатиновые белого цвета, номер 1.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Трописетрон применяется по следующим показаниям:

- для профилактики тошноты и рвоты, возникающих вследствие цитотоксической противоопухолевой химиотерапии;
- лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

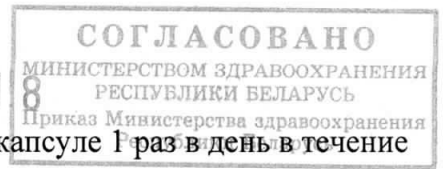
Режим дозирования

Взрослые

- *Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией*

Препарат Трописетрон может применяться при каждом цикле цитостатической терапии в виде 6-ти дневных курсов.

Суточная доза составляет 5 мг. Рекомендуется в первый день трописетрон вводить



внутривенно. В последующие дни необходимо принимать по 1 капсуле 1 раз в день в течение не более 5 дней.

Эта доза вводится следующим образом: на 1 день (день 1 = химиотерапии рака) раствор для внутривенного введения вводится в виде инфузии (после предварительного растворения) или внутривенно струйно медленно (не менее 1 мин). В первый день препарат назначают внутривенно за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии (см. Общую характеристику лекарственного препарата «Трописетрон, 1 мг/мл, раствор для внутривенного введения»).

В последующие дни: трописетрон принимают по 1 капсуле 1 раз в день в течение не более 5 дней.

Дозировка в особых случаях

Если при применении трописетрона не достигается удовлетворительного противорвотного действия, с целью достижения клинического эффекта, не увеличивая дозу трописетрона, можно дополнительно назначить дексаметазон. Дексаметазон вводят однократно внутривенно в дозе 20 мг в первый день химиотерапии, а затем по 4,5 мг внутрь 3 раза в сутки со 2-го по 6-й день.

– Лечение послеоперационной тошноты и рвоты

Препарат Трописетрон рекомендуют применять внутривенно в дозе 2 мг. Для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде, трописетрон следует применять незадолго до начала наркоза (см. Общую характеристику лекарственного препарата «Трописетрон, 1 мг/мл, раствор для внутривенного введения»).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста нет необходимости снижать дозы ниже рекомендуемых.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебризохина

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 реакций 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 препарата, составляющей 5 мг, не возникает. У этой группы пациентов такие нежелательные эффекты как головная боль и запоры наблюдались чаще.

Пациенты с почечной и 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 показатели концентрации трописетрона в плазме могут быть повышены (максимально на 50%), чем те показатели, которые выявляются у здоровых добровольцев, относящихся к группе лиц с высоким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина. Тем не менее, при применении у таких пациентов в виде рекомендуемых 6-ти дневных курсов в дозе 5 мг/сутки коррекции режима дозирования препарата не требуется.



Применение у пациентов с гипертонией

Пациентам с неконтролируемой гипертонией следует избегать применения суточных доз препарата Трописетрон свыше 5 мг, поскольку они могут вызвать дальнейшее повышение артериального давления.

Дети

– Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией

Рекомендуемая доза трописетрона для детей старше 2 лет составляет 0,2 мг/кг, до максимальной суточной дозы 5 мг.

В 1 день раствор для внутривенного введения вводится в виде инфузии (после предварительного растворения). В первый день препарат назначают внутривенно за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии (см. Общую характеристику лекарственного препарата «Трописетрон, 1 мг/мл, раствор для внутривенного введения»). Затем со 2-го по 6-ой день лекарственный препарат назначают внутрь.

Трописетрон можно применять в виде раствора для применения внутрь. Для этого необходимое количество трописетрона, содержащегося в ампуле, смешивают с апельсиновым соком или содовым напитком и сразу же принимают внутрь. Утром препарат Трописетрон принимают за час до завтрака.

– Лечение послеоперационной тошноты и рвоты

Препарат Трописетрон не рекомендуется для лечения послеоперационной тошноты у детей, в связи с отсутствием опыта применения в данной возрастной группе.

Способ применения

Препарат Трописетрон принимают внутрь. 1 капсулу нужно принимать утром сразу после пробуждения или за 1 час до завтрака, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к трописетрону, другим антагонистам рецепторов 5-HT₃ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения функции почек у пациентов, которые плохо метаболизируют трописетрон;
- беременность и лактация;
- детский возраст до 2 лет – для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии, до 18 лет – для устранения и предупреждения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у пациентов с заболеваниями сердца

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Трописетрон с анестетиками у пациентов с нарушениями сердечного ритма или проводимости или у пациентов, которым проводят лечение антиаритмическими препаратами или блокаторами β-адренорецепторов, так как имеющийся опыт одновременного применения ограничен.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал) снижают концентрацию трописетрона в крови. Поэтому у пациентов, которые быстро метаболизируют трописетрон, необходимо повышение доз (у пациентов, которые метаболизируют трописетрон медленно, этого не требуется). Влияние препаратов, ингибирующих ферментную систему цитохрома P450, таких как циметидин, на концентрацию трописетрона в плазме незначительно, изменений дозирования препарата Трописетрон в таких случаях не требуется. Исследования взаимодействия трописетрона со средствами для наркоза не проводились.

Применение капсулы препарата вместе с пищей приводит к небольшому увеличению биодоступности трописетрона, что не имеет клинического значения.

Удлинение интервала QT было отмечено у некоторых пациентов, которым трописетрон назначался в сочетании с препаратами, 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 препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Следует избегать одновременного приема препарата Трописетрон с алкоголем.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Трописетрон противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Трописетрон противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

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

Трописетрон оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У пациентов, принимающих препарат Трописетрон, могут развиваться головокружение и утомляемость, поэтому во время лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции в рекомендуемой дозировке носят временный характер. Чаще всего сообщается о головной боли и запорах, реже – о головокружении, усталости или желудочно-кишечных расстройствах в виде болей в животе и диареи. Пациенты с плохим метаболизмом

11815-2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.08.2018 № 11815-2018

чаще испытывают головную боль и запор, чем пациенты с выраженным метаболизмом. Как и в случае с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов, реакции гиперчувствительности (реакции 1-го типа) наблюдаются с одним или несколькими из следующих симптомов: приливы и/или генерализованная крапивница, стенокардия, одышка и гипотония.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головная боль;

часто: головокружение;

нечасто: обморок.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто: гипотония, приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – запор;

часто – боль в животе, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: генерализованная крапивница.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто: усталость;

нечасто: чувство стеснения в груди.

Пострегистрационный опыт применения

Следующие нежелательные реакции наблюдались после регистрации лекарственного препарата (частоту оценить невозможно).

Реакции гиперчувствительности: сыпь, эритема, анафилактические реакции, анафилактический шок. В очень редких случаях сообщалось о коллапсе, остановке сердца и бронхоспазме.

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

После многократного введения высоких доз наблюдались зрительные галлюцинации, последующее повышение артериального давления и снижение судорожного порога у пациентов с уже существующей гипертонией.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

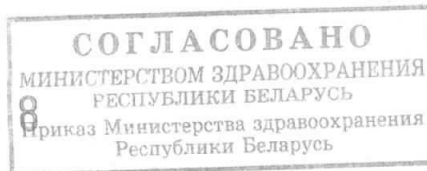
5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противорвотные средства и средства, применяемые для устранения тошноты. Антагонисты серотониновых 5-НТ₃ рецепторов.

Код АТХ: А04АА03.

Механизм действия

Препарат Трописетрон – сильнодействующий и высокоселективный конкурентный антагонист центральных и периферических 5-НТ₃ – подкласс серотониновых рецепторов, расположенных на периферических нейронах и в центральной нервной системе. Хирургическое вмешательство и лечение определенными веществами, включая некоторые химиотерапевтические препараты, могут вызвать высвобождение серотонина (5-НТ) из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке кишечника и вызвать рвотный рефлекс и сопутствующее ему чувство тошноты. В основе механизма противорвотного действия трописетрона лежит блокада периферических пресинаптических 5-НТ₃ – рецепторов, что предотвращает выделение серотонина из энтерохромаффинных клеток слизистой желудочно-кишечного тракта. Кроме того, препарат Трописетрон оказывает прямое блокирующее действие на 5-НТ₃ – рецепторы, расположенные в ЦНС, в том числе в *area postrema*, тем самым блокирующее влияние блуждающего нерва в эту область. Считается, что эти эффекты объясняют механизм действия, лежащий в основе противорвотного эффекта трописетрона. СYP2D6 участвует в метаболизме трописетрона. Продолжительность действия составляет 24 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Эффективность препарата сохраняется на протяжении многократных циклов химиотерапии. В отличие от ряда других препаратов, применяемых для предотвращения тошноты и рвоты, препарат Трописетрон не вызывает экстрапирамидных нежелательных расстройств (мышечная ригидность, гипокинезия, тремор головы и рук).



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 71%. Кажущийся объем распределения составляет 554 л.

Биотрансформация

Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме составляет около 3 часов. Биодоступность препарата составляет около 60% для дозы 5 мг, с увеличением дозы биодоступность возрастает, достигая 100% для дозы 45 мг. Связывание с белками плазмы (особенно с β 1-гликопротеинами) составляет 71%; это делается неспецифическим образом. Абсолютная биодоступность и конечный период полувыведения, наблюдаемые у детей, аналогичны таковым, наблюдаемым у здоровых добровольцев. Объем распределения составляет от 400 до 600 л у взрослых, около 265 л у детей в возрасте от 7 до 15 лет и около 145 л у детей в возрасте от 3 до 6 лет.

Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксирования в 5, 6 или 7 положениях индольного кольца и последующей реакции конъюгации с образованием глюкуронида или сульфата и выведением с мочой или с желчью (соотношение содержания в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов в отношении 5-HT₃-рецепторов значительно снижена и не влияют на фармакологическое действие препарата.

Метаболизм трописетрона связан с генетически детерминированным полиморфизмом спартеина/дебризохина. Известно, что примерно 8% населения европеоидной расы плохо метаболизируют путь 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 уровня трописетрона в плазме. Однако, у лиц медленно метаболизирующих трописетрон, применение таких доз препарата не приводит к увеличению концентрации препарата в плазме выше переносимых значений. В случае применения трописетрона с целью предупреждения тошноты и рвоты во время противоопухолевой химиотерапии на протяжении 6 дней в рекомендованной 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, медленно метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиняться до 45 ч. Общий клиренс трописетрона составляет около 1 л/мин, при этом почечный клиренс составляет около 10 % от этой величины. У пациентов, медленно 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 препарата, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон.

При повторном применении препарата Трописетрон в дозах свыше 10 мг два раза в день может произойти насыщение системы печеночных ферментов, участвующих в метаболизме препарата Трописетрон, что приведет к дозозависимому повышению уровня препарата в плазме. Однако даже у людей с медленным метаболизмом воздействие таких доз остается в пределах переносимых значений. Кроме того, при рекомендуемой дозе 5 мг в день в течение 6 дней накопление препарата, по-видимому, не имеет никаких клинических последствий.

5.3. Данные доклинической безопасности

У самок крыс токсичность трописетрона в дозах ≥ 15 мг/кг проявлялась в виде снижения частоты наступления беременности и влияния на продолжительность беременности.

Эмбриотоксичность

Эмбриотоксичность наблюдалась у беременных крыс и кроликов при дозах, вызывающих токсичность у матерей. Признаков тератогенного действия не обнаружено. У детенышей крыс, получавших высокие дозы препарата (≥ 15 мг/кг), наблюдалось нарушение пери- и постнатального развития.

Мутагенность

В серии исследований *in vitro* и *in vivo* трописетрон не проявил мутагенных свойств.

Канцерогенность

В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах увеличение частоты аденом печеночных клеток наблюдалось только у самцов крыс в высоких дозах 30 мг/кг/сутки. Дальнейшие исследования подтвердили, что этот результат зависит от вида и пола.

Как и другие антагонисты 5-HT₃, трописетрон блокировал калиевые каналы в сердце в экспериментах на животных в дозах, немного превышающих терапевтически рекомендуемые. Натриевые каналы были затронуты только при более высоких дозах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат

Повидон К-25

Тальк

Кальция стеарат

Кукурузный крахмал

Состав капсулы твердой желатиновой:

Желатин

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

1181Б-2018

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждый блистер вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

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.

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