

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**19.05.2017 № 543**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/6402/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**03.03.2023 № 428**

**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 – сильніючий і високоселективний конкурентний антагоніст 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-рецепторів периферичних нейронів, які беруть участь у виникненні блювального рефлексу, а також може чинити додаткову пряму дію на 5-HT<sub>3</sub>-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

альфа<sub>1</sub>-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 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 жовчю (співвідношення вмісту метаболітів у сечі і калі становить 5:1). Активність метаболітів тропісетрону щодо 5-HT<sub>3</sub>-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 європейської 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-HT<sub>3</sub>-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 фенобарбіталом), 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 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.

### ***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 застосувати 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-HT<sub>3</sub>-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 спостерігалися 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 заморожувати! 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.

***Дата останнього перегляду.*** 03.03.2023.