ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

НАВОБАН® /NAVOBAN®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: №008990/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Навобан®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): трописетрон

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

раствор для внутривенного введения

СОСТАВ:

1 капсула содержит: активное вещество - трописетрон (в форме гидрохлорида) 5 мг, вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, железа оксид желтый, железа оксид красный, титана диоксид, желатин, шеллак.

1 мл раствора содержит: активное вещество - трописетрон (в форме гидрохлорида) 1 мг, вспомогательные вещества: уксусная ледяная кислота, натрия ацетат, натрия хлорид, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ:

Капсулы: твердые желатиновые капсулы, размер 3; длина около 16 мм, диаметр около 6 мм, крышечка желтого цвета, корпус белого цвета. На крышечке красными чернилами указан треугольник Сандоза, на корпусе красными чернилами указано "NAVOBAN 5 mg" или "EA 5 mg"; содержимое капсулы: порошок от белого до почти белого цвета.

Раствор: прозрачный раствор от бесцветного до очень слабо коричневато-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противорвотное средство, серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ: A04A A03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Трописетрон — сильнодействующий и высокоселективный конкурентный антагонист 5-HT_3-рецепторов — подкласса рецепторов к серотонину, расположенных на периферических нейронах и в ЦНС. Хирургические вмешательства и лечение с применением определенных препаратов, в том числе некоторых химиотерапевтических средств, могут способствовать выделению серотонина (5-НТ) из энтерохромаффиноподобных клеток, расположенных в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это инициирует рвотный рефлекс и сопутствующее ему ощущение тошноты. Трописетрон селективно блокирует возбуждение пресинаптических 5-HT_3-рецепторов на периферических нейронах, принимающих участие

в возникновении этого рефлекса, а также может оказывать дополнительное прямое действие на 5-HT_3-рецепторы, расположенные в ЦНС и опосредующие влияние блуждающего нерва на area postrema. Полагают, что эти эффекты являются основой механизма противорвотного действия трописетрона.

Длительность действия Навобана® составляет 24 часа, что позволяет применять его 1 раз в сутки.

При применении Навобана® экстрапирамидных побочных эффектов не отмечается.

Фармакокинетика

Трописетрон практически полностью (более, чем на 95%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Период полуабсорбции составляет в среднем около 20 минут. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в пределах 3 часов.

Связь с белками плазмы (преимущественно с альфа1–гликопротеинами) составляет 71%.

Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60% и повышается (вплоть до 100%) после приема 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-HT_3-рецепторов значительно снижена, и они не участвуют в реализации фармакологического действия препарата. Метаболизм трописетрона имеет связь с генетически детерминированным полиморфизмом метаболизма спартеина/дебризохина. Известно, что около 8% лиц европеоидной расы имеют низкий уровень метаболизма спартеина/дебризохина.

При повторных назначениях Навобана® в дозах, превышающих 10 мг 2 раза в сутки, может произойти насыщение ферментной системы печени, участвующей в метаболизме трописетрона, что может привести к дозозависимому повышению концентрации трописетрона в плазме. Однако, даже у лиц с низким уровнем метаболизма трописетрона применение таких доз Навобана® не приводит к увеличению концентрации трописетрона в плазме выше переносимых значений. Поэтому при применении Навобана® в рекомендуемой дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней кумуляция трописетрона не расценивается как клинически значимая.

У лиц с высоким уровнем метаболизма трописетрона период полувыведения (бета-фаза) составляет около 8 часов; у пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона 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 с низким уровнем метаболизма трописетрона 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 C_{max} и объем распределения у таких пациентов не отличаются от соответствующих показателей у пациентов с высоким уровнем метаболизма трописетрона. У пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона доля неизмененного трописетрона, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов с высоким уровнем метаболизма трописетрона.

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" следует применять препарат у ограниченного

контингента пациенток, а именно - у имеющих в анамнезе указание о развитии послеоперационной тошноты и рвоты.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к трописетрону, другим антагонистам 5-HT_3-рецепторов или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Беременность.
- Кормление грудью.

С осторожностью

Соблюдать осторожность при применении Навобана® с целью устранения тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде, у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также у пациентов, которым проводится лечение антиаритмическими препаратами или бета-адреноблокаторами (так как имеющийся опыт одновременного применения Навобана® и средств для наркоза в таких случаях ограничен).

Применение при беременности и в период лактации

Поскольку исследования применения Навобана® у беременных женщин не проводились, его не следует применять в период беременности.

Неизвестно, экскретируется ли трописетрон в грудное молоко у человека, поэтому пациентки, принимающие Навобан®, не должны кормить грудью.

Способ применения и дозы

Раствор для внутривенного введения вводят в виде инфузии (после предварительного разведения) или внутривенно струйно медленно (не менее 1 мин). Раствор также при необходимости можно принимать внутрь, предварительно разводя содержимое ампулы апельсиновым соком или колой (приготовленный раствор принимают сразу после разведения).

Капсулы принимают внутрь утром за 1 час до приема пищи, запивая водой.

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии

Дети.

Рекомендуемая доза Навобана® для детей старше 2–х лет составляет 0.2 мг/кг; максимальная суточная доза — 5 мг. В первый день, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии, препарат вводят внутривенно. Со 2–го по 6-ой день препарат назначают внутрь, в дозе из расчета 0.2 мг/кг; максимальная суточная доза — 5 мг.

Взрослые.

Взрослым рекомендуют назначать Навобан® в виде 6-дневных курсов в дозе 5 мг в сутки. В первый день препарат назначают в/в, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии. Со 2–го по 6-ой день препарат назначают внутрь.

Если при применении трописетрона не достигается удовлетворительного противорвотного действия, с целью достижения клинического эффекта можно дополнительно назначить дексаметазон.

Устранение и предупреждение тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде

Взрослые.

Навобан® рекомендуют применять в/в дозе 2 мг. Для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде, Навобан® следует применять незадолго до начала наркоза.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции дозы Навобана® у пациентов пожилого возраста не требуется.

Инструкции по использованию раствора

Для приготовления раствора для инфузий трописетрон разводят 5% раствором декстрозы, 10% раствором маннитола; раствором Рингера; 0,9% раствором натрия хлорида; 0,3% раствором калия хлорида 0,3% (в/о) или 5% раствором левулозы в концентрации 1 мг/20 мл.

Раствор, содержащийся в ампулах, совместим с контейнерами для инфузий обычного типа (изготовленными из стекла, ПВХ) и инфузионными системами.

Разведенные растворы физически и химически стабильны по крайней мере в течение 24 ч. С точки зрения возможного микробного загрязнения, предпочтительно использовать разведенные растворы сразу после приготовления. Неиспользованный сразу раствор можно хранить в холодильнике при температуре +2-8° С не более 24 часов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении Навобана® в рекомендуемых дозах нежелательные эффекты имеют преходящий характер. При применении препарата в дозе 2 мг наиболее часто сообщалось о развитии головной боли. При использовании препарата в дозе 5 мг также наблюдались запор и, реже, головокружение, чувство усталости, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боли в животе и диарея.

Так же, как и при применении других антагонистов 5-HT_3-рецепторов, редко наблюдались реакции повышенной чувствительности I-го типа, характеризовавшиеся одним или несколькими следующими симптомами: чувство прилива крови к лицу и/или генерализованная крапивница, чувство тяжести за грудиной, одышка, остро развивающийся бронхоспазм, выраженное снижение артериального давления (АД).

Сообщалось об очень редких случаях коллапса, обморока или остановки сердца, но причинная связь этих явлений с применением Навобана® не была установлена. Некоторые из них могли быть обусловлены сопутствующей терапией или основным заболеванием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы. В случае повторного применения очень высоких доз Навобана® наблюдались зрительные галлюцинации; у пациентов с предшествующей артериальной гипертонией — повышение АД.
Лечение. Показано симптоматическое лечение под постоянным контролем жизненно важных функций организма и состояния пациента.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Одновременное применение Навобана® с рифампицином или с другими лекарственными средствами, индуцирующими ферментные системы печени (например, с фенобарбиталом), приводит к снижению концентраций трописетрона в плазме. Поэтому у пациентов с высоким уровнем метаболизма трописетрона необходимо повышение доз Навобана® (у пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона этого не требуется).

Влияния ингибиторов ферментной системы цитохрома Р450, таких как циметидин, на уровни трописетрона в плазме незначительны; изменения режима дозирования Навобана® в таких случаях не требуется.

Исследования взаимодействия Навобана® со средствами для наркоза не проводились.

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

При приеме препарата в форме капсул одновременно с пищей наблюдалось небольшое увеличению биодоступности трописетрона (приблизительно с 60% до 80%), что не имеет клинического значения.

Особые указания

При применении Навобана® у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией в суточной дозе, превышающей 10 мг, возможно дальнейшее повышение артериального давления (АД).

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 Навобана® 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-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.

У пациентов с острым гепатитом или с жировой дистрофией печени изменений фармакокинетики трописетрона не отмечается. В противоположность этому, 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 Навобана® у таких пациентов в виде рекомендуемых 6-дневных курсов в дозе 5 мг/сут, коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Отмечено, что у детей старше 2–х лет переносимость Навобана® была хорошей.

Данных о влиянии Навобана® на способность водить автомобиль не имеется. Однако, некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 5 мг. По 5 капсул в блистере из алюминий/ПВХ/ПВДХ. 1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл по 5 мл в ампулах бесцветного стекла. По 1 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.
Препарат не следует использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Капсулы

"НОВАРТИС ФАРМА АГ", ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО "НОВАРТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А." ИСПАНИЯ/NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS FARMASEUTICA S.A., SPAIN

Раствор для внутривенного введения

"НОВАРТИС ФАРМА АГ", ПРОИЗВЕДЕНО "НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ" ШВЕЙЦАРИЯ/ NOVARTIS PHARMA AG, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:

ЛИХТШТРАСЕЕ 35, CH-4002 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/LICHTSTRASSE 35, CH-4002 BASEL, SWITZERLAND

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:
123104, Москва, Б.Палашевский пер., 15
тел. (095) 967 12 70
факс (095) 969 21 76

Директор ИДКЭЛС
Проф. В.В.Чельцов

Менеджер по регистрации
О.В.Широкова

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ Государственный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств
для выписок и инструкций
МОСКВА

NOVARTIS
NOVARTIS PHARMA
DRUG REGULATORY AFFAIRS
date 30.05.2005
signature
RUSSIA