

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ГРАНИСЕТРОН

Регистрационный номер: ЛП-Н (000014) – (РГ-РУ)
Торговое наименование препарата: Гранисетрон
Международное непатентованное наименование (МНН): гранисетрон
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий
Состав на 1 мл:

Действующее вещество: гранисетрона гидрохлорид - 1,12 мг, в пересчете на гранисетрон - 1,00 мг.
Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 9,00 мг; лимонной кислоты моногидрат - 2,00 мг; хлористоводородная кислота 1М или натрия гидроксид 1М - до рН 5,0-7,0; вода для инъекций-до 1,0 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство — серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ: А04АА02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гранисетрон - селективный антагонист серотониновых (5-гидроксириптаминовых) 5-НТз- рецепторов, расположенных в окончаниях блуждающего нерва и триггерной зоне дна IV желудка головного мозга (практически не влияет на другие рецепторы серотонина), с выраженным противорвотным эффектом. Обладает незначительной аффинностью к другим видам рецепторов, включая другие типы серотониновых рецепторов и D₂-дофаминовые рецепторы. Устраняет рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками.

Гранисетрон устраняет тошноту и рвоту, вызванную цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией, а также послеоперационную тошноту и рвоту.

Не влияет на концентрацию пролактина и альдостерона в плазме крови.

Гранисетрон блокирует калиевые hERG каналы сердца, влияя на реполяризацию миокарда. На показателях электрокардиограммы (ЭКГ) это проявляется в изменении PR, QRS и особенно в удлинении QT интервала.

Не оказывает мутагенного действия in vivo и in vitro. При позизненном введении в высоких дозах повышает риск возникновения гепатоцеллюлярных опухолей у животных.

Фармакокинетика

Распределение

Гранисетрон распределяется по органам и тканям (включая плазму и эритроциты), средний объем распределения составляет 3 л/кг. Связь с белками плазмы составляет примерно 65%.

Метаболизм

Биотрансформация происходит в основном в печени путем N-деметилирования и окислением ароматического кольца с последующей конъюгацией. Основные метаболиты 7-ОН-гранисетрон, 7-ОН-гранисетрона сульфат и глюкуроновые конъюгаты. Некоторые из них, например, 7-ОН-гранисетрон и индазолин N-де-метил гранисетрона, обладают противорвотным действием, но вероятность значимого проявления их эффекта на организм человека мала. Исследования in vitro показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изоферментов подсемейства СYP3A. Другие исследования in vitro показали, что гранисетрон не влияет на активность изофермента СYP3A4.

Выведение

Почками в неизменном виде выводится в среднем 12% и в виде метаболитов 47% дозы. Оставшиеся 41% выводятся кишечником в виде метаболитов. Период полувыведения (T_{1/2}) при внутривенном введении составляет 9 ч, с широкой индивидуальной вариабельностью.

Концентрации гранисетрона в плазме нечетко коррелируют с его противорвотным действием. Терапевтический эффект наблюдается даже тогда, когда гранисетрон уже не обнаруживается в плазме.

Фармакокинетика гранисетрона при внутривенном введении сохраняет линейный характер в диапазоне доз, до 4 раз, превышающих рекомендованные.

Фармакокинетика у особых групп населения

У пациентов пожилого возраста фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения не отличаются от таковых у пациентов молодого возраста.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения не отличаются от таковых у пациентов с нормальной почечной функцией.
У пациентов с печеночной недостаточностью, вызванной неопластическими изменениями, общий

уровень плазменного клиренса составляет примерно половину по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Несмотря на данные изменения, коррекция дозы не требуется.

У детей: при введении гранисетрона в дозе 20 мкг/кг массы тела клинически значимая разница в фармакокинетике у взрослых и детей отсутствовала.

Показания к применению

- Профилактика и терапия тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии у взрослых и детей старше 2 лет;
- Профилактика и терапия тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у взрослых;
- Терапия послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к гранисетрону или любому из компонентов препарата;
- реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам серотониновых 5-НТз-рецепторов в анамнезе;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 2 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

С осторожностью

Частичная кишечная непроходимость, сопутствующие заболевания сердца, кардиотоксическая химиотерапия и/или сопутствующие электролитные нарушения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности препарат применяется только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Препарат Гранисетрон противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Стандартный режим дозирования

Взрослые

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Пациенты с массой тела более 50 кг: 3 мг/3 мл разводят в 20-50 мл инфузионного раствора и вводят в течение 5 минут до начала цитостатической химиотерапии; 3 мг/3 мл может также вводиться болюсно (в течение 30 секунд).

Пациенты с массой тела менее 50 кг: 20-40 мкг/кг; инфузию следует закончить до начала цитостатической химиотерапии.

В клинических исследованиях было показано, что для контроля тошноты и рвоты на протяжении 24 часов большинству пациентов потребовалась только одна доза препарата.

Лучевая терапия (профилактика)

Режим дозирования аналогичен таковому см. «Цитостатическая химиотерапия (профилактика)».

Цитостатическая химиотерапия и лучевая терапия (терапия)

У небольшого числа пациентов может возникать неукротимая рвота и выраженная тошнота. В случае необходимости можно провести 2 дополнительные инфузии (по 5 минут), каждая в дозе не более 3 мг (3 мл), с интервалом не менее 10 минут в течение 24 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 9 мг.

Послеоперационная тошнота и рвота (терапия)

Однократно 1 мг (1 мл) медленно (не менее 30 секунд). Существует опыт использования препаратов на основе гранисетрона в дозе до 3 мг (3 мл) у пациентов, перенесших элективное оперативное вмешательство под анестезией.

Пациентам, получающим инфузии препарата Гранисетрон, после устранения тошноты и рвоты с целью их профилактики может быть назначен гранисетрон в таблетках.

Специальный режим дозирования

Дети

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Однократная инфузия в дозе 20 мкг/кг в 10-30 мл соответствующего инфузионного раствора в течение 5 минут, до начала цитостатической терапии.

Цитостатическая химиотерапия (терапия)

Не более 2-х дополнительных инфузий (в течение 5 минут), каждая доза 20 мкг/кг, с интервалом не менее 10 минут. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мкг/кг.

Послеоперационная тошнота и рвота (профилактика и терапия)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение гранисетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у детей.

Лучевая терапия (профилактика и терапия)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать примене-

ние гранисетрона для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у детей.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью, пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Инструкция по приготовлению раствора

Для получения раствора препарата Гранисетрон для внутривенного капельного введения используют следующие инфузионные растворы: 0,9% раствор натрия хлорида, 0,18% раствор натрия хлорида и 4% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы, раствор Хартмана, раствор натрия лактата или раствор маннитола. Использование других растворов не допускается.

Только для однократного введения.

Использовать только прозрачный, не содержащий механических включений раствор.

Разведение препарата проводить сразу после вскрытия ампулы.

Приготовленный раствор препарата перед введением должен быть проверен на отсутствие механических включений.

Допускается внутривенное введение препарата без разведения.

Весь оставшийся раствор и отходы после использования следует уничтожить в установленном порядке.

Побочное действие

В большинстве случаев побочные реакции при применении гранисетрона не были тяжелыми и переносились пациентами без прерывания терапии.

Отмечены редкие и иногда тяжелые случаи проявления повышенной чувствительности (например, анафилактика).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: *очень часто* (≥1/10); *часто* (≥1/100, но <1/10); *нечасто* (≥1/1000, но <1/100); *редко* (≥1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; *нечасто* — серотониновый синдром (включая изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем); *редко* — тревога, беспокойство, головокружение; *частота неизвестна* — бессонница, сонливость, слабость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто —увеличение интервала QT; *частота неизвестна* — аритмия, боль в груди, снижение или повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — запор; *редко* — изжога, изменение вкусовых ощущений; *частота неизвестна* — боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы).

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции повышенной чувствительности, включая анафилаксию и крапивницу; *частота неизвестна* — гипертермия, бронхоспазм, кожный зуд.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — кожная сыпь; *очень редко* — отек, в том числе лица.

Со стороны организма в целом: очень редко — гриппоподобный синдром, включая лихорадку и озноб.

Передозировка

Симптомы: применение 38 мг гранисетрона в виде однократного внутривенного введения не сопровождалось развитием серьезных нежелательных эффектов, кроме легкой головной боли.

Лечение: специфический антидот для гранисетрона неизвестен. Показано проведение симптоматической терапии.

Сообщения о передозировке у детей отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Гранисетрон не влияет на активность изофермента СYP3A4 (отвечающего за метаболизм некоторых наркотических анальгетиков). Эффективность гранисетрона может быть усилена внутривенным введением дексаметазона (8-20 мг) до начала химиотерапии. Исследования in vitro показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изоферментов подсемейства СYP3A. Специальных исследований по взаимодействию со средствами для общей анестезии не проводилось, но гранисетрон хорошо переносится при одновременном применении с подобными препаратами и наркотическими анальгетиками.

При индукции «печеночных» ферментов фенобарбиталом наблюдалось увеличение клиренса гранисетрона (при внутривенном введении) примерно на четверть.

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с бензодиазепинами (например, лоразепамом), транквилизаторами, нейролептиками (например, галоперидолом), противоязвенными препаратами из группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

(например, циметидин) и цитостатическими лекарственными средствами, вызывающими рвоту.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами с известной способностью пролонгировать интервал QT и/или аритмогенной активностью, наблюдаемые изменения на ЭКГ при терапии гранисетроном могут привести к клинически значимым последствиям.

Как и при использовании других антагонистов серотониновых 5-НТз-рецепторов, при применении гранисетрона в комбинации с другими серотонинергическими препаратами отмечались случаи развития серотонинового синдрома (включая изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем).

Исследований взаимодействий у детей не проводилось.

В связи с отсутствием исследований совместимости, за исключением вышеизложенного, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Пациенты с признаками частичной непроходимости кишечника после введения препарата должны находиться под наблюдением врача, т.к. препарат может снижать моторику кишечника.

Гранисетрон безопасен для применения у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Как и при применении других антагонистов серотониновых 5-НТз-рецепторов, при терапии гранисетроном сообщалось об изменениях параметров ЭКГ, включая случаи удлинения интервала QT. Данные изменения были несущественными и, как правило, не имели клинического значения, в частности не имели признаков проаритмогенного действия. Однако у пациентов с уже существующими аритмиями или заболеваниями, сопровождающимися нарушением сердечной проводимости, наблюдаемые изменения параметров ЭКГ при терапии гранисетроном могут привести к клинически значимым последствиям. В связи с этим следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца,

получающими кардиотоксическую химиотерапию и/или имеющим сопутствующие нарушения электролитного баланса.
Сообщалось о случаях развития перекрестной чувствительности между антагонистами серотониновых 5-НТз-рецепторов. Следует наблюдать за состоянием пациента в случае клинической необходимости одновременного применения гранисетрона с другими серотонинергическими препаратами.

Сообщалось о случаях развития перекрестной чувствительности между антагонистами серотониновых 5-НТз-рецепторов. Следует наблюдать за состоянием пациента в случае клинической необходимости одновременного применения гранисетрона с другими серотонинергическими препаратами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о влиянии гранисетрона на способность к управлению транспортными средствами и влиянию на работы с механизмами отсутствуют. Однако следует соблюдать осторожность, учитывая, что при терапии препаратом сообщалось о появлении сонливости и головокружения.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 1 мл и 3 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип I с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

По 1, 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Держатель РУ: **ООО «Атолл»**,
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества: **ООО «Озон»**, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru