

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГРАНИСЕТРОН

Регистрационный номер: ЛП-003586
Торговое наименование: Гранисетрон
Международное непатентованное название (МНН): гранисетрон
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Активное вещество: гранисетрона гидрохлорид – 1,12 мг, в пересчете на гранисетрон – 1,00 мг.

Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 75,38 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 20,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 2,00 мг; гипромеллоза – 1,00 мг; магния стеарат – 0,50 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 1,74 мг; макрогол-4000 – 0,42 мг; титана диоксид – 0,84 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ: А04АА02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Гранисетрон - селективный антагонист серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) 5-НТ₃-рецепторов, расположенных в окончаниях блуждающего нерва и триггерной зоне дна IV желудочка головного мозга (практически не влияет на другие рецепторы серотонина), с выраженным противорвотным эффектом. Исследования показали, что у гранисетрона низкая аффинность 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 пожизненном введении в высоких дозах повышает риск возникновения гепатоцеллюлярных опухолей у животных.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание гранисетрона после перорального применения – быстрое и полное, но абсолютная биодоступность снижается до 60% за счет эффекта «первого прохождения» через печень. Прием пищи не влияет на биодоступность гранисетрона.

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-десметил 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 CYP3A. Другие исследования in vitro показали, что гранисетрон не влияет на активность изофермента CYP3A4.

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 пероральном

приеме 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 пероральном приеме сохраняет линейный характер в диапазоне доз, до 2.5 раз превышающих рекомендованные.

Особые группы пациентов

У пациентов с печеночной недостаточностью, вызванной неопластическими изменениями, значения общего плазменного клиренса составляют примерно половину от значений плазменного клиренса по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Несмотря на данные исследования, коррекции дозы не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии у взрослых.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к гранисетрону или любому из компонентов препарата в анамнезе;
- реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам серотониновых 5-НТ₃-рецепторов в анамнезе;
- грудное вскармливание;
- детский возраст до 12 лет (недостаточно данных, позволяющих установить оптимальный режим дозирования у данной возрастной группы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- частичная кишечная непроходимость;
- беременность;
- сопутствующие заболевания сердца, особенно с аритмией при синдроме удлинненного интервала QT;
- при кардиотоксической химиотерапии и/или сопутствующих нарушениях электролитного баланса;
- дефицит лактазы, наследственная непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 не оказывает тератогенного действия на животных, исследования у беременных женщин не проводились. Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Внутрь по 1 мг 2 раза в сутки или 2 мг 1 раз сутки не более 7 дней после начала цитостатической терапии. При этом первая доза должна быть принята за 1 час до начала цитостатической терапии.

Лучевая терапия (профилактика и лечение)

Внутрь по 2 мг 1 раз сутки не более 7 дней после начала лучевой терапии. При этом первая доза должна быть принята за 1 час до начала лучевой терапии.

Специальный режим дозирования

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 12 лет, т.к. недостаточно данных, позволяющих установить оптимальный режим дозирования у данной возрастной группы. Для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении цитостатической терапии у детей используется другая лекарственная форма гранисетрона - концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Пожилый возраст, почечная недостаточность
Особых мер предосторожности при применении препарата у пожилых пациентов или пациентов с почечной недостаточностью не предусмотрено.

Печеночная недостаточность
Нет сведений о повышении частоты побочных эффектов у пациентов с заболеваниями печени. У пациентов с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

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, анафилаксия).

Со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, например, кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм, крапивница, зуд.

Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, сонливость, слабость, тревога, беспокойство, головокружение, серотониновый синдром (включая изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем), экстрапирамидные нарушения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, аритмия, боль в груди, снижение или повышение артериального давления.

Как и при применении других антагонистов серотониновых 5-НТ₃-рецепторов, при терапии гранисетроном сообщалось о случаях изменений параметров электрокардиограммы (ЭКГ), включая случаи увеличения интервала QT. Данные изменения были несущественными и, как правило, не имели клинического значения, в частности не имели признаков проаритмогенного действия.

Со стороны пищеварительной системы: запор, боль в животе, диарея, метеоризм, повышение активности "печеночных" трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) обычно в пределах их нормальных значений, диспепсия, изжога, изменение вкусовых ощущений.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожная сыпь, отек, в том числе отек лица.

Со стороны организма в целом: 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Гранисетрон не влияет на активность изофермента CYP3A4 (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 CYP3A. 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 фенobarбиталом наблюдалось увеличение клиренса гранисетрона (при внутривенном введении) примерно на четверть.

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с бензодиазелинами (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 применении других антагонистов серотониновых 5-НТ₃-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).

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-НТ₃-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-НТ₃-рецепторов.

Следует наблюдать за состоянием пациента в случае клинической необходимости одновременного применения гранисетрона с другими серотонинергическими препаратами.

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, или нарушении всасывания глюкозо-галактозы не рекомендуется применять препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о влиянии препарата на способность к вождению транспортных средств отсутствуют. Однако следует соблюдать осторожность, учитывая, что при терапии препаратом сообщалось о появлении сонливости и головокружения.

При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1,0 мг.

По 10, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминивой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11

Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):

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

Тел./факс: (84862) 3-41-09

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»