МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002741 - 021214
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гранисетрон-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Гранисетрон-ТЛ

Международное непатентованное название: Гранисетрон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Активное вещество	
Гранисетрона гидрохлорид	1,12 мг
в пересчете на гранисетрон	1,00 мг
Вспомогательные вещества	
Целлюлоза микрокристаллическая	36,00 мг
Лактозы моногидрат	57,63 мг
Крахмал прежелатинизированный	5,00 мг
Магния стеарат	0,25 мг
Пленочная оболочка	
Аквариус Прайм BAP218010 белый [гипромеллоза - 65 %, титана диоксид–25 %, макрогол - 10 %]	3,00 мг

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противорвотное средство - серотониновых рецепторов антагонист

Код АТХ: A04AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гранисетрон – селективный антагонист серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) 5-HT_3-рецепторов, расположенных в окончаниях блуждающего нерва (n.vagus) и триггерной зоне рвотного центра дна IV желудочка головного мозга (практически не влияет на другие типы серотониновых рецепторов и D_2-дофаминовые рецепторы), с выраженным противорвотным эффектом. Устраняет рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы, вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками.

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

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 интервалов.

Гранисетрон не влияет на концентрацию пролактина и альдостерона в плазме крови.

Гранисетрон 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-гранисетрон 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.

В исследованиях *in vitro* показано, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изоферментов подсемейства CYP3A системы цитохрома P450.

Другие исследования *in vitro* показали, что гранисетрон не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства CYP3A4 системы цитохрома P450.

Выведение

Гранисетрон преимущественно метаболизируется в печени. Почками в неизмененном виде выводится в среднем 12 % и в виде метаболитов 47 % дозы. Оставшиеся 41 % выводятся кишечником в виде метаболитов.

Период полувыведения при пероральном приеме составляет 9 часов с широкой индивидуальной вариабельностью.

Концентрации гранисетрона в плазме не четко коррелируют с его противорвотным действием. Терапевтический эффект наблюдается даже тогда, когда гранисетрон уже не обнаруживается в плазме. При увеличение дозы гранисетрона в 4 раза не было выявлено дозо-зависимого характера противорвотного действия.

Фармакокинетика гранисетрона при пероральном приеме сохраняет линейный характер в диапазоне доз, до 2,5 раз превышающих рекомендованные.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения дозы не отличались 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 исследования, коррекция дозы не требуется.

Детям при введении гранисетрона в дозе 20 мкг/кг массы тела клинически значимых отличий фармакокинетических параметров от показателей взрослых не наблюдалось.

У пациентов пожилого возраста фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения дозы, как правило, соответствуют параметрам нормы взрослых пациентов.

Показания к применению

- Профилактика тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии у взрослых, а также 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-HT_3 рецепторов в анамнезе.
- Кормление грудью (нет данных по эффективности и безопасности при применении препарата в период грудного вскармливания).
- Детский возраст до 12 лет (нет данных по эффективности и безопасности при применении препарата у детей младше 12 лет).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Гранисетрон-ТЛ пациентам с:

- с частичной кишечной непроходимостью, с заболеваниями печени;
- с наследственной непереносимостью галактозы, с лактазной недостаточностью Лаппа, с глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
- сопутствующими заболеваниями сердца, особенно с аритмией при синдроме удлиненного QT-интервала;
- при кардиотоксической химиотерапии и/или сопутствующими нарушениями баланса электролитов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность лечения гранисетроном при беременности не установлена, поэтому применение возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (данные о проникновении в грудное молоко отсутствуют).

Способ применения и дозы

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой

Стандартный режим дозирования

Цитостатическая химиотерапия (профилактика и лечение)

Внутрь по 1 мг 2 раза в сутки или 2 мг 1 раз в сутки не более 7 дней после начала цитостатической терапии. Первая доза должна быть принята за 1 час до начала цитостатической терапии. Для усиления действия гранисетрона одновременно перорально используют дексаметазон в дозах до 20 мг один раз в сутки.

Лучевая терапия (профилактика и лечение)

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

Специальный режим дозирования

Дети

Таблетки Гранисетрона-ТЛ не рекомендуется для применения у детей до 12 лет, так как

недостаточно данных, позволяющих установить оптимальный режим дозирования у данной возрастной группы. Для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении цитостатической терапии у детей необходимо использовать другую лекарственную форму препарата – концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Пожилой возраст и почечная недостаточность

Особых мер предосторожности при терапии у пожилых пациентов или пациентов с почечной недостаточности не предусмотрено.

Печеночная недостаточность

Нет сведений о повышении частоты побочных эффектов у пациентов с заболеваниями печени. Но учитывая данные фармакокинетики в этой группе пациентов, гранисетрон следует использовать с определенной долей осторожности, при необходимости, корректировать дозу препарата.

Побочное действие

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

Наиболее частыми побочными явлениями при применении гранисетрона являются головная боль, запор, временные изменения ЭКГ, включая удлинении QT интервала. Отмечены редкие и иногда тяжелые случаи проявления повышенной чувствительности (например, анафилаксия).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась по следующим критериям: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до <1/10), нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

Со стороны иммунной системы	
Редко	Реакции повышенной чувствительности, например кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм, крапивница, зуд
Со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль
Часто	Бессонница, сонливость, тревога, беспокойство, головокружение, слабость, серотониновый синдром (включая изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем)
Редко	Экстрапирамидные нарушения
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
Редко	Удлинение QT интервала, аритмия, боль в груди, снижение или повышение артериального давления.

	Как и при применении других антагонистов серотониновых 5-HT_3-рецепторов, при терапии гранисетроном сообщалось о случаях изменений 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.
Со стороны пищеварительной системы	
Очень часто	Боль в животе, запор
Часто	Диарея, метеоризм, повышение активности «печеночных» трансаминаз [аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аминотрансферазы (АСТ)] обычно в пределах их нормальных значений
Редко	Диспепсия, изжога, изменение вкусовых ощущений
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Редко	Кожная сыпь, отек, в том числе лица
Со стороны организма в целом	
Редко	Гриппоподобный синдром, включая лихорадку и озноб

Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Симптомы. Возможна легкая головная боль.

Специфического антидота для гранисетрона не имеется.

Лечение: симптоматическое.

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.

Исследование in vitro показали, что *кетоконазол* ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изофермента CYP3A системы цитохрома P450.

Специальных исследований о влиянии гранисетрона на пациентов, находящихся *под наркозом*, 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*), нейролептиками (например, *галоперидолом*), транквилизаторами, противоязвенными препаратами из группы блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (например, *циметидином*) 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-HT_3-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 гранисетрона должны находиться под наблюдением врача, так как гранисетрон может снижать моторику кишечника.

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

Как и при применении других 5-HT_3 антагонистов (например *ондансетрон*), 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 назначении препарата пациентам с сопутствующими сердечными заболеваниями, получающим кардиотоксическую химиотерапию и/или имеющим сопутствующие электролитные нарушения.

Сообщалось о случаях развития перекрестной чувствительности между антагонистами

серотониновых 5-НТ3-рецепторов.

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или нарушением всасывания глюкозы-галактозы препарат принимать не следует.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные о влиянии гранисетрона на способность к вождению транспортного средства отсутствуют. Однако необходимо предупредить о возможности появления во время лечения гранисетроном сонливости, астении и головокружения. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств или флакон для лекарственных средств из пластика.

Свободное пространство в банке, флаконе заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку, флакон, 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25^0С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

При производстве на площадке ООО «Технология лекарств»

Производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон/факс: (495) 995-35-08

E-mail: info@drugsformulation.ru

При производстве на площадке ЗАО «Р-Фарм»

Производитель/предприятие, принимающее претензии

ЗАО «Р-Фарм»

150061, Россия, г.Ярославль, ул. Громова, д.15

Телефон/факс: (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская