МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001058- 281016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Гранисетрон-Тева

Регистрационный номер:

Торговое название: Гранисетрон-Тева

Международное непатентованное название (МНН): гранисетрон

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 мл концентрата содержится *активное вещество* гранисетрон (в виде гранисетрона гидрохлорида) 1,0 (1,12) мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид 9,0 мг, натрия гидроксид до pH 5,0-7,0, хлористоводородная кислота до pH 5,0-7,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный или со слабым желтым оттенком раствор

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство - серотониновых рецепторов антагонист

Код АТХ: A04AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гранисетрон - селективный антагонист 5-гидрокситриптаминовых (5-НТ3) рецепторов, расположенных в окончаниях вагусного нерва и триггерной зоне дна IV желудочка мозга (практически не влияет на другие рецепторы серотонина), с выраженным противорвотным эффектом. Гранисетрон обладает низкой аффинностью к другим видам рецепторов, включая 5-НТ и дофаминовые D2-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.

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

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

Фармакокинетика

Распределение. Гранисетрон распределяется по органам и тканям, средний объем распределения составляет 3 л/кг. Распределяется в плазме и в эритроцитах. Связь с белками плазмы составляет примерно 65%.

Метаболизм. Биотрансформация происходит в основном в печени путем N-деметилирования и окисления ароматического кольца с последующей конъюгацией. *In vitro* исследования показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изофермента 3А системы цитохрома Р450. Другие *in vitro* исследования показали, что гранисетрон не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3А4 системы цитохрома Р450.

Выведение. Почками в неизмененном виде выводится в среднем 12% и в виде метаболитов 47% дозы. Оставшиеся 41% выводятся кишечником в виде метаболитов.

Период полувыведения при внутривенном введении 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.

Фармакокинетика гранисетрона при внутривенном введении сохраняет линейный характер в диапазоне доз, до 2.5 и 4 раз превышающих рекомендованные, соответственно.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения 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 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-х 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 в анамнезе.

Реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам 5-НТ3-рецепторов в анамнезе.

Период грудного вскармливания.

Детский возраст до 2-х лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

С осторожностью

Частичная кишечная непроходимость.

Сопутствующие заболевания сердца, кардиотоксическая химиотерапия и/или сопутствующие электролитные нарушения.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Женщинам во время беременности гранисетрон назначается только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; гранисетрон не оказывает тератогенного действия на животных, исследования у беременных женщин не проводились.

Данных о проникновении гранисетрона в грудное молоко нет. Следует приостановить грудное вскармливание на время применения препарата.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Взрослые

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

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

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

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, 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 медленно (не менее 30 секунд). Существует опыт использования препарата Гранисетрон-Тева в дозе до 3 мг у пациентов, перенесших элективное оперативное вмешательство под анестезией.

Пациентам, получающим инфузии препарата Гранисетрон-Тева, после устранения тошноты и рвоты с целью их профилактики могут быть назначены таблетки.

Специальный режим дозирования

Дети

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Однократная инфузия в дозе 20 мкг/кг в 10-30 мл раствора для инфузий 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 препарат Гранисетрон-Тева для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у детей.

Лучевая терапия (профилактика и терапия)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать препарат Гранисетрон-Тева 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.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Для получения раствора препарата Гранисетрон-Тева 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.

Готовый раствор стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре (15-25 °С), в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор. Так как препарат Гранисетрон-Тева не содержит консерванта, приготовленный раствор для инфузий необходимо использовать немедленно.

Допускается внутривенное введение препарата без разведения.

Побочное действие

В большинстве случаев побочные действия при применении препарата Гранисетрон-Тева не были тяжелыми и переносились пациентами без прерывания терапии.

Отмечены случаи проявления повышенной чувствительности, в том числе тяжелые (например, анафилаксия).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто (не менее 1/10); часто (более 1/100, менее 1/10); нечасто (более 1/1000, менее 1/100); редко (более 1/10000, менее 1/1000); очень редко (менее 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.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - увеличение интервала QT.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - запор; редко - изжога, изменение вкусовых ощущений.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) обычно в пределах их нормальных значений (не превышающие верхних границ нормы).

Со стороны иммунной системы: нечасто - реакции повышенной чувствительности, включая

анафилаксию и крапивницу.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - кожная сыпь; очень редко - отек/отек лица.

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

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны нервной системы: бессонница, сонливость, слабость.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия.

Со стороны иммунной системы: гипертермия, бронхоспазм, зуд.

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

Передозировка

Специфический антидот для препарата Гранисетрон-Тева не известен. В случае передозировки лечение симптоматическое. Применение 38 мг гранисетрона в виде однократной внутривенной инъекции не сопровождалось развитием серьезных нежелательных эффектов, кроме легкой головной боли.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гранисетрон не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3А4 системы цитохрома Р450 (отвечающих за метаболизм некоторых наркотических анальгетиков). Эффективность гранисетрона может быть усилена внутривенным введением дексаметазона (8-20 мг) до начала химиотерапии.

In vitro исследования показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие изофермента 3А системы цитохрома Р450. 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 назначении с бензодиазепинами, транквилизаторами, противоязвенными препаратами 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-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 Гранисетрон-Тева должны находиться под наблюдением врача, так как препарат Гранисетрон-Тева может снижать моторику кишечника.

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

Препарат Гранисетрон-Тева при внутривенном введении в дозе до 200 мкг/кг не оказывает клинически значимого влияния на электроэнцефалограмму или результаты психометрических тестов.

Как и при применении других 5-НТ3 антагонистов, при терапии препаратом Гранисетрон-Тева сообщалось об изменениях параметров ЭКГ, включая случаи увеличения 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 препаратом Гранисетрон-Тева 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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные о влиянии препарата Гранисетрон-Тева на способность к вождению транспортного средства отсутствуют. Однако следует иметь в виду, что в единичных случаях при терапии препаратом Гранисетрон-Тева сообщалось о сонливости и других нежелательных явлениях со стороны нервной системы.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1мг/мл.

По 1 или 3 мл в ампулы бесцветного стекла тип I с белой точкой разлома. По 5 ампул в пластиковом поддоне помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд.,

участок 2; ул. Танчич Михай 82, 2100 Годолло, Венгрия

Адрес для приема претензий:

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: (495) 644-22-34

факс: (495) 644-22-35/36

Специалист по регистрации «Тева» «Teva» LLC Ю.А. Кокош