

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гранисетрон, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гранисетрона гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 1 мг гранисетрона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 75,38 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Цитостатическая химиотерапия (профилактика)*

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Особых мер предосторожности при применении препарата у пожилых пациентов не предусмотрено.

Пациенты с нарушением функции почек

Особых мер предосторожности при применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью не предусмотрено.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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.

Способ применения

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к гранисетрону или любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам серотониновых 5-HT₃-рецепторов в анамнезе;
- грудное вскармливание;
- детский возраст до 12 лет (недостаточно данных, позволяющих установить оптимальный режим дозирования у данной возрастной группы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- частичная кишечная непроходимость;
- беременность;
- сопутствующие заболевания сердца, особенно с аритмией при синдроме удлиненного интервала QT;

- при кардиотоксической химиотерапии и/или сопутствующих нарушениях электролитного баланса;
- дефицит лактазы, наследственная непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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-HT₃-рецепторов, при терапии гранисетроном сообщалось об изменениях параметров ЭКГ, включая случаи удлинения интервала QT. Данные изменения были незначительными 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-HT₃-рецепторов.

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

Вспомогательные вещества

Непереносимость лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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 применении других антагонистов серотониновых 5-HT₃-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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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).

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

Нарушения 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.

Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT, аритмия, боль в груди, снижение или повышение артериального давления.

Как и при применении других антагонистов серотониновых 5-HT₃-рецепторов, при терапии гранисетроном сообщалось о случаях изменений параметров электрокардиограммы (ЭКГ), включая случаи увеличения интервала QT. Данные изменения были незначительными и, как правило, не имели клинического значения, в частности не имели признаков проаритмогенного действия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия, изжога, изменение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности "печеночных" трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) обычно в пределах их нормальных значений.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, отек, в том числе отек лица.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гриппоподобный синдром, включая лихорадку и озноб.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с

целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.ru/people

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ: A04AA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гранисетрон - селективный антагонист серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) 5-HT₃-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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 %.

Биотрансформация

Биотрансформация происходит в основном в печени путем N-деметиляции 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.

Элиминация

Почками в неизмененном 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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

- лактозы моногидрат (сахар молочный);
- целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101);
- карбоксиметилкрахмал натрия;
- гипромеллоза;
- магния стеарат.

Пленочная оболочка:

- гипромеллоза;
- макрогол-4000;
- титана диоксид.

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена

низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Атолл»

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Озон»

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

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гранисетрон, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».