

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

Гранисетрон, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: гранисетрон.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида).

Ампула 1 мл содержит 1 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида).

Ампула 3 мл содержит 3 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. 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.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

Вводят препарат в дозе 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 будет аналогичен режиму, который используется для профилактики тошноты и рвоты при цитостатической химиотерапии.

#### 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.

#### Особые группы пациентов

##### Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования.

##### Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

При нарушении функции почек и печени не требуется коррекции режима дозирования.

##### Дети

Гранисетрон применяется у детей в возрасте от 2 лет и старше только для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии.

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

Способ применения

Внутривенно. Только для однократного введения. Допускается внутривенное введение препарата без разведения.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к гранисетрону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в анамнезе;
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- Детский возраст до 2 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат следует применять с осторожностью при частичной кишечной непроходимости, при сопутствующих заболеваниях сердца, кардиотоксической химиотерапии и/или при сопутствующих электролитных нарушениях. Пациенты с признаками частичной непроходимости кишечника после введения препарата должны находиться под наблюдением врача, т.к. препарат может снижать моторику кишечника.

Как и при применении других антагонистов серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-рецепторов. Следует наблюдать за состоянием пациента в случае клинической необходимости одновременного применения гранисетрона с другими серотонинергическими препаратами.

#### Вспомогательные вещества

##### *Натрий*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в ампулах 1 и 3 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **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 фенobarбиталом 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 H<sub>2</sub>-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-HT<sub>3</sub>-рецепторов (например, доласетрон, ондансетрон), 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.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### **Беременность**

Гранисетрон не оказывает тератогенного действия на животных, исследования у беременных женщин не проводились.

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

##### **Лактация**

Препарат Гранисетрон противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Данные о влиянии гранисетрона на способность к управлению транспортными средствами и влиянию на работы с механизмами отсутствуют.

Однако следует учитывать, что в единичных случаях при применении гранисетрона сообщалось о сонливости и других нежелательных явлениях со стороны нервной системы. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### **Резюме профиля безопасности**

В большинстве случаев нежелательные реакции при применении гранисетрона не были тяжелыми и переносились пациентами без прерывания терапии. Отмечены редкие и иногда тяжелые случаи проявления повышенной чувствительности (например, анафилаксия).

##### **Резюме нежелательных реакций**

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нежелательные реакции при применении гранисетрона и других антагонистов серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов получены на основании данных клинических исследований и пострегистрационных исследований.

*Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто* – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и крапивницу; *частота неизвестна* – гипертермия, бронхоспазм, кожный зуд\*.

*Нарушения 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\*.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – увеличение интервала QT; *частота неизвестна* – аритмия, боль в груди\*.

*Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна* – снижение или повышение артериального давления\*.

*Желудочно-кишечные нарушения: очень часто* – запор; *редко* – изжога, изменение вкусовых ощущений; *частота неизвестна* – боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия\*.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* – повышенная активность «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто* – кожная сыпь; *очень редко* – отек, в том числе лица.

*Общие нарушения и реакции в месте введения: очень редко* – гриппоподобный синдром, включая лихорадку и озноб.

\*нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Применение гранисетрона в дозе 38 мг в виде однократного внутривенного введения не сопровождалось развитием серьезных нежелательных реакций, кроме легкой головной боли.

##### Лечение

Специфический антидот для гранисетрона неизвестен. Показано проведение симптоматической терапии.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Код АТХ: A04AA02

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гранисетрон - селективный антагонист серотониновых 5-гидрокситриптаминовых (5-HT<sub>3</sub>) 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 D<sub>2</sub>-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

### 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-деметилирования и окисления 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 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.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

По результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности препаратов на основе гранисетрона, особый вред для человека не выявлен.

Следует отметить, что в доклинических исследованиях препаратов на основе гранисетрона наблюдались: статистически значимое увеличение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой и аденомой у крыс-самцов и гепатоцеллюлярной аденомой у крыс самок, однако данные эффекты наблюдались лишь при воздействии гранисетрона в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически не значимым.

Исследования канцерогенности не выявили особой опасности для человека при использовании рекомендуемой дозы для людей. Тем не менее, риск канцерогенности не может быть исключен при использовании в более высоких дозах и в течение более длительных периодов времени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия хлорид

Лимонной кислоты моногидрат

Хлористоводородная кислота 1М или натрия гидроксид 1М

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1 мл и 3 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип 1 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).

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

*Приготовление 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.**

##### *Взрослые*

При введении препарата в виде болюсной инъекции содержимое ампулы 1 мл разводят до объема 5 мл, содержимое ампулы 3 мл разводят до объема 15 мл. При введении препарата в виде внутривенной инфузии у взрослых старше 18 лет необходимое количество препарата разводят в 20–50 мл подходящего инфузионного раствора. Допускается внутривенное введение препарата без разведения (в виде болюсной инъекции).

##### *Дети*

У детей в возрасте от 2 до 18 лет препарат может вводиться только в виде внутривенной инфузии, необходимое количество препарата разводят в 10–30 мл подходящего инфузионного раствора.

Приготовленный раствор для инфузий необходимо использовать немедленно.

Разведение препарата проводить сразу после вскрытия ампулы. Приготовленный раствор препарата перед введением должен быть проверен на отсутствие механических включений.

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

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

ООО «Атолл»

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

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

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**

ЛП-№(00014)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 06 ноября 2019 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Гранисетрон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.