

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гранисетрон Каби, 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).

Каждая ампула объемом 1 мл содержит 1 мг гранисетрона (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула объемом 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.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гранисетрон Каби показан к применению у **взрослых старше 18 лет** для:

- профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии;
- лечения послеоперационной тошноты и рвоты.

Препарат Гранисетрон Каби показан к применению у **взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше** для:

- профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Пациенты с массой тела более 50 кг

Одну ампулу (3 мг/3 мл) разводят в 20–50 мл соответствующего инфузионного раствора и вводят в течение 5 минут до начала цитостатической химиотерапии.

Одна ампула (3 мг/3 мл) может также вводиться болюсно (в течение 30 секунд).

Пациенты с массой тела менее 50кг

Вводят препарат в дозе 20–40 мкг/кг массы тела.

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 будет аналогичен режиму, который используется для профилактики тошноты и рвоты при цитостатической химиотерапии.

Цитостатическая химиотерапия и лучевая терапия (лечение)

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 (лечение)

Однократно 1 мг медленно (не менее 30 секунд). Существует опыт использования гранисетрона в дозе до 3 мг у пациентов, перенесших элективное оперативное вмешательство под анестезией.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

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

Дети

Безопасность и эффективность у детей до 2-х лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Гранисетрон Каби 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)

Проводится однократная инфузия в дозе 20 мкг/кг массы тела в 10–30 мл соответствующего инфузионного раствора в течение 5 мин до начала цитостатической терапии.

Цитостатическая химиотерапия (лечение)

Не более двух дополнительных инфузий (в течение 5 минут), каждая доза 20 мкг/кг, с интервалом не менее 10 минут.

Максимальная доза не должна превышать 60 мкг/кг массы тела.

Послеоперационная тошнота и рвота (профилактика и лечение)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение гранисетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у детей.

Лучевая терапия (профилактика и лечение)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение гранисетрона для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у детей.

Способ применения

Препарат Гранисетрон Каби вводится внутривенно **в виде медленной болюсной (струйной) инъекции** (в течение не менее 30 секунд) или **в виде инфузии** в течение 5 минут.

Инструкции 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-HT₃-рецепторов в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Кишечная непроходимость

Гранисетрон может снижать моторику кишечника. Пациенты с симптомами частичной кишечной непроходимости после введения препарата должны быть под наблюдением врача.

Удлинение интервала QT

Как и при применении других 5-HT₃ антагонистов, при терапии препаратами гранисетрона сообщалось об изменениях параметров ЭКГ, включая случаи увеличения 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 назначении препарата пациентам с сопутствующими сердечными заболеваниями, получающим кардиотоксическую химиотерапию и/или имеющим сопутствующие электролитные нарушения.

Серотониновый синдром

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 в связи с риском развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества (натрий)

Препарат Гранисетрон Каби содержит 1,37 моль (или 31,5 мг) в максимальной суточной дозе 9 мг. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Гранисетрон Каби не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3A4 системы цитохрома P450 (отвечающих за метаболизм некоторых наркотических анальгетиков). Эффективность препарата Гранисетрон Каби может быть усилена внутривенным введением дексаметазона (8-20 мг) до начала химиотерапии.

In vitro исследования показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм препарата Гранисетрон Каби, что предполагает участие изофермента 3A системы цитохрома P450. Специальных исследований по взаимодействию со средствами для общей анестезии не проводилось, но препарат Гранисетрон Каби хорошо переносится при одновременном назначении 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 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 препаратом Гранисетрон Каби могут привести к клинически значимым последствиям.

Как и при использовании других антагонистов серотониновых 5-HT₃-рецепторов, при применении препарата Гранисетрон Каби 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

Достаточные данные о безопасности применения гранисетрона у женщин во время беременности отсутствуют. Гранисетрон следует применять у беременных женщин только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Гранисетрон не оказывает тератогенного действия на животных.

Лактация

Данные о проникновении гранисетрона в грудное молоко отсутствуют. Следует прекратить грудное вскармливание на время применения препарата.

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

Данные о влиянии гранисетрона на способность управлять транспортными средствами и работать 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).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Нежелательные реакции при применении гранисетрона и других антагонистов серотониновых 5-HT₃-рецепторов получены на основании данных клинических и пострегистрационных исследований.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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*

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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 трансаминаз
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 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер.Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение гранисетрона в дозе 38 мг в виде однократной внутривенной инъекции не сопровождалось развитием серьезных нежелательных реакций, кроме легкой головной боли.

Лечение

Специфический антидот для гранисетрона не известен. В случае передозировки проводится симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5-HT₃-рецепторов.

Код АТХ: A04AA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гранисетрон – селективный антагонист 5-гидрокситриптаминовых (5-HT₃) рецепторов, расположенных в окончаниях вагусного нерва и триггерной зоне дна IV желудочка мозга (практически не влияет на другие рецепторы серотонина), с выраженным противорвотным эффектом. Исследования показали, что гранисетрона низкая аффинность к другим видам рецепторов, включая 5-HT и дофаминовые D₂-рецепторы. Устраняет рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками.

Препарат Гранисетрон Каби устраняет тошноту и рвоту, вызванную цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией, а также послеоперационную тошноту и рвоту.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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%.

Биотрансформация

Биотрансформация происходит в основном в печени путем N-деметилирования и окисления ароматического кольца с последующей конъюгацией. *In vitro* исследования показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм препарата Гранисетрон Каби, что предполагает участие изофермента 3A системы цитохрома P450. Другие *in vitro*

исследования показали, что Гранисетрон Каби не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3A4 системы цитохрома P450.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- натрия хлорид
- лимонной кислоты моногидрат
- хлороводородная кислота (для коррекции pH)
- натрия гидроксид (для коррекции pH)
- вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл или 3 мл в ампулы бесцветного стекла гидролитического класса I (Евр. Фарм).

По 5 ампул в ячейковую ПВХ-упаковку.

По 1 или 2 ячейковых ПВХ-упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения

Препарат Гранисетрон Каби вводится внутривенно **в виде болюсной инъекции** (в течение не менее 30 секунд) или **в виде инфузии** в течение 5 минут.

В качестве растворителя могут быть использованы 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;
- раствор маннитола.

Использование других инфузионных растворов для разведения препарата 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 препарата можно использовать только однократно.

Разведение препарата следует проводить сразу после вскрытия ампулы.

Необходимо использовать только прозрачный, не содержащий механических включений, раствор препарата.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия/Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Germany
Else-Kroener-Strasse, 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фрезениус Каби»

125167, Москва, Ленинградский проспект, дом 37, корп. 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ.15

Тел.: +7 (495) 988-45-78

Электронная почта: drugsafety-ru@fresenius-kabi.com

Республика Беларусь

ООО «ФрезСервисСистем»

223053, Минская область, Минский район, д. Боровляны,

ул. Березовая роща, д. 106, помещ.116

Тел./факс: +375 17 389 72 93, +375 17 370 87 02

Электронная почта: fss@qrt.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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