

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АВОМИТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Авомит®

Международное непатентованное или группировочное наименование: гранисетрон

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество: гранисетрона гидрохлорид 1,12 мг в пересчете на гранисетрон основание 1,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 9,0 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,0 мг, хлористоводородная кислота до pH $5,3 \pm 0,3$, натрия гидроксид до pH $5,3 \pm 0,3$, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость

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

Код АТХ: A04AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гранисетрон – селективный антагонист серотониновых 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 подтипы серотониновых рецепторов 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.

Гранисетрон 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 (включая плазму и эритроциты), средний объем распределения составляет 3 л/кг. Связь с белками плазмы крови 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 CYP3A системы цитохрома P450. Другие *in vitro* исследования показали, что гранисетрон не влияет на активность метаболизирующих изоферментов CYP3A4.

Выведение

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

Период полувыведения составляет 9 часов, с широкой индивидуальной вариабельностью. Концентрации гранисетрона в плазме слабо коррелируют с его противорвотным действием. Терапевтический эффект наблюдается даже тогда, когда гранисетрон уже не обнаруживается в плазме. Фармакокинетика гранисетрона 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 плазменный клиренс 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 лечение тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии у взрослых и детей старше 2-х лет.
- Профилактика и лечение тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у взрослых.
- Лечение послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гранисетрону или любому из компонентов препарата в анамнезе.
- Реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам серотониновых 5-HT₃ рецепторов в анамнезе.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 2-х лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности).

С осторожностью

- Частичная кишечная непроходимость.
- Сопутствующие заболевания сердца, кардиотоксическая химиотерапия и/или сопутствующие электролитные нарушения

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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, исследования у беременных женщин не проводились.

Гранисетрон противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Авомит® вводится внутривенно.

Взрослые

Тошнота и рвота при цитостатической и/или лучевой терапии

С профилактической целью:

Пациенты с массой тела более 50 кг: один флакон (3 мг/3 мл) разводят в 20-50 мл инфузионного раствора и вводят внутривенно капельно в течение 5 минут или в неразведенном виде внутривенно струйно в течение 30 секунд до начала химиотерапии или лучевой терапии.

Пациентам с массой тела менее 50 кг: препарат Авомит® вводится в дозе 20-40 мкг/кг.

В большинстве случаев однократного применения препарата Авомит® достаточно для контроля тошноты и рвоты в течение 24 часов.

С лечебной целью:

- при необходимости дополнительно к профилактическому введению препарата Авомит® 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.

Терапия послеоперационной тошноты и рвоты

- однократно 1 мг внутривенно (без разведения раствором для инфузий) медленно (не менее 30 секунд). Существует опыт использования препаратов гранисетрона в дозе до 3 мг у пациентов, перенесших элективное оперативное вмешательство под анестезией.

Дети

Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии

С профилактической целью:

- 20 мкг/кг в 10-30 мл раствора для инфузий в течение 5 минут внутривенно капельно до начала цитостатической терапии.

С лечебной целью:

- при необходимости дополнительно к профилактическому введению препарата Авомит® можно провести не более 2-х дополнительных инфузий (по 5 минут), каждая в дозе 20 мкг/кг, с интервалом не менее 10 минут. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мкг/кг.

Послеоперационная тошнота и рвота

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

Тошнота и рвота при лучевой терапии

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать гранисетрон для профилактики и лечения тошноты и рвоты при 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 Авомит® 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.** Раствор для инфузий рекомендуется вводить сразу после его приготовления. Готовый раствор стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре (15 - 25 °С) при нормальном комнатном освещении. В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре (5 ± 3) °С, если разведение происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Допускается внутривенное введение препарата без разведения.

Побочное действие

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

Отмечены редкие и иногда тяжелые случаи проявления повышенной чувствительности (например, анафилаксия).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто — реакции повышенной чувствительности, включая анафилаксию и крапивницу.

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.

Нарушения со стороны сердца: нечасто — увеличение интервала QT.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто — запор; редко — изжога, изменение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) обычно в пределах их нормальных значений.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь; очень редко — отёк/отёк лица.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень редко — гриппоподобный синдром (включая лихорадку и озноб).

Пострегистрационное наблюдение

Нарушения со стороны иммунной системы: гипертермия, бронхоспазм, зуд.

Нарушения со стороны нервной системы: бессонница, сонливость, слабость.

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

Желудочно-кишечные нарушения: боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия.

Передозировка

Специфических антидотов для гранисетрона не существует. 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 изофермента CYP3A4 (отвечающего 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 CYP3A4. Специальных исследований по взаимодействию со средствами для общей анестезии не проводилось, но гранисетрон хорошо переносится при одновременном назначении с подобными препаратами и наркотическими анальгетиками.

При индукции печеночных ферментов фенобарбиталом наблюдалось увеличение клиренса гранисетрона (при в/в 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-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).

Особые указания

Так как Авомит[®] может угнетать моторику кишечника, пациенты с признаками частичной непроходимости кишечника после введения препарата Авомит[®] должны находиться под наблюдением врача.

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. 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.

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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные о влиянии препарата Авомит® на способность к вождению транспортного средства отсутствуют. Однако следует помнить о возможном возникновении сонливости и других нежелательных явлений со стороны нервной системы при терапии препаратом Авомит®. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 1 мл или 3 мл во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные резиновыми пробками, с обкаткой колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку из картона, или по 1, или по 5 флаконов в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки, с инструкцией по применению в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., г.о. Красногорск, с. Петрово-Дальнее,
ул. Промышленная, д. 5, к. 2

ООО «ПК-137», Россия, 124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино,
г. Зеленоград, проезд 5557-й, д. 2

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна,
п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7(812) 380-49-33, факс: +7(812) 380-49-34, e-mail: biocad@biocad.ru.

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru