

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ, 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).

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 жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ показан к применению у **взрослых в возрасте от 18 лет** для:

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

Препарат ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ 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). Для этого содержимое ампулы разводят 0,9 % раствором натрия хлорида до объема 15 мл (см. раздел 6.6).

Пациенты с массой тела менее 50 кг. Вводят разведенный препарат в виде инфузии 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 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 плановое оперативное вмешательство под анестезией.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

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

Дети

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

ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ 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 массы тела в 10–30 мл соответствующего инфузионного раствора, 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-ДЖИЭФСИ 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 находиться 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 гиперчувствительности 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)

Данный лекарственный препарат содержит 10,5 мг натрия на дозу 3 мг, что эквивалентно 0,53 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3A4 системы цитохрома P450 (отвечающих за метаболизм некоторых наркотических анальгетиков).

Эффективность препарата ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ может быть усилена внутривенным введением дексаметазона (8–20 мг) до начала химиотерапии.

Исследования *in vitro* показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм гранисетрона, что предполагает участие в нем изофермента 3A системы цитохрома P450.

Специальных исследований по взаимодействию со средствами для общей анестезии не проводилось, но препарат ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ хорошо переносится при одновременном назначении 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 препаратом ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ могут привести к клинически значимым последствиям (см. раздел 4.4).

Как и при использовании других антагонистов серотониновых 5-HT₃-рецепторов, при применении препарата ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ 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) (см. раздел 4.4).

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$);
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	запор
	редко	изжога, изменение вкусовых ощущений
	частота неизвестна	боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	повышение активности 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135 (Единый call-center)

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

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: А04АА02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гранисетрон – селективный антагонист 5-гидрокситриптаминовых (5-HT₃) рецепторов, расположенных в окончаниях блуждающего нерва и триггерной зоне дна IV желудочка мозга (практически не влияет на другие рецепторы серотонина), с выраженным противорвотным эффектом. Исследования показали низкую аффинность гранисетрона к другим видам рецепторов, включая 5-HT и дофаминовые D₂-рецепторы. Гранисетрон 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.

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 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.

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью фармакокинетические параметры после однократного внутривенного введения не отличались от таковых у пациентов с нормальной почечной функцией.

Печеночная недостаточность

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.

Дети

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
- хлористоводородная 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)

Невскрытая ампула

2 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при комнатной температуре 15–25 °С при нормальном комнатном освещении и при температуре 2–8 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (ампулы в пачке картонной) для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 мл или 3 мл препарата в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 с кольцом излома или с насечкой и точкой.

На каждую ампулу наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей или этикетки из бумаги самоклеящейся.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения

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;
- 10 % раствор маннитола.

Использование других инфузионных растворов для разведения препарата не допускается!

Взрослые

При введении препарата в виде болюсной инъекции содержимое ампулы 1 мл разводят 0,9 % раствором натрия хлорида 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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Телефон: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ГРАНИСЕТРОН-ДЖИЭФСИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).