

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

КИТРИЛ® (KYTRIL®)

Регистрационный номер

П N016118/02

Торговое название препарата

Китрил®

Международное непатентованное название

Гранисетрон

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: гранисетрон 1 мг (в виде гранисетрона гидрохлорида 1.12 мг);

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9.0 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2.0 мг, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид – q.s. до pH 5.3 (± 0.3), вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противорвотное средство - серотониновых рецепторов антагонист.

Код АТХ [A04AA02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 у препарата Китрил® низкая аффинность к другим видам рецепторов, включая 5-НТ и дофаминовые D₂-рецепторы. Устраняет рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками.

Китрил® устраняет тошноту и рвоту, вызванную цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией, а также послеоперационную тошноту и рвоту.

Китрил® не влияет на концентрацию пролактина и альдостерона в плазме крови.

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

Фармакокинетика

Распределение

Китрил® 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%.

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 препарата Китрил®, что предполагает участие изофермента 3A системы цитохрома P450. Другие *in vitro* исследования показали, что Китрил® не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3A4 системы цитохрома P450.

Выведение

Почками в неизменном 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.

Показания к применению

Профилактика и терапия тошноты и рвоты при проведении цитостатической химиотерапии у взрослых и детей старше 2-х лет.

Профилактика и терапия тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии у взрослых.

Терапия послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гранисетрону или любому из компонентов препарата.

Реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам 5-HT₃ рецепторов в анамнезе.

Кормление грудью.

Данные по эффективности и безопасности при применении препарата у детей младше 2-х лет отсутствуют.

С осторожностью

Частичная кишечная непроходимость.

Беременность (женщинам во время беременности Китрил® назначается только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; Китрил® не оказывает тератогенного действия на животных, исследования у беременных женщин не проводились).

Сопутствующие заболевания сердца, кардиотоксическая химиотерапия и/или сопутствующие электролитные нарушения.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Стандартный режим дозирования

Взрослые

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Пациенты с массой тела более 50 кг: одну ампулу (3 мг/3 мл) разводят в 20-50 мл 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 50 кг: 20-40 мкг/кг; 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 таковому см. «Цитостатическая химиотерапия (профилактика)».

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

Пациентам, получающим инфузии препарата Китрил®, после устранения тошноты и рвоты с целью их профилактики могут быть назначены таблетки.

Специальный режим дозирования

Дети

Цитостатическая химиотерапия (профилактика)

Однократная инфузия в дозе 20 мкг/кг в 10-30 мл раствора для инфузий 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 (терапия)

Данные о применении препарата Китрил® для терапии послеоперационной тошноты и рвоты у детей отсутствуют.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью, пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Для получения раствора препарата Китрил® 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°C) при нормальном комнатном освещении.

Допускается внутривенное введение препарата без разведения.

Побочное действие

В большинстве случаев побочные действия при применении препарата Китрил® 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 (не менее 1/10); часто (более 1/100, менее 1/10); иногда (более 1/1000, менее 1/100); редко (более 1/10000, менее 1/1000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: редко - тревога, беспокойство, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: редко - изжога, изменение вкусовых ощущений.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень редко - кожная сыпь, отек/отек лица.

Со стороны организма в целом: очень редко - гриппоподобный синдром, включая лихорадку и озноб.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, сонливость, слабость.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) обычно в пределах их нормальных значений, диспепсия.

Со стороны иммунной системы: кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм, крапивница, зуд.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, боль в груди, снижение или повышение артериального давления.

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

Передозировка

Специфический антидот для препарата Китрил[®] не известен. 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

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

In vitro исследования показали, что кетоконазол ингибирует метаболизм препарата Китрил[®], что предполагает участие изофермента 3A системы цитохрома P450.

Специальных исследований по взаимодействию со средствами для общей анестезии не проводилось, но Китрил[®] 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 Китрил® могут привести к клинически значимым последствиям.

Особые указания

Пациенты с признаками частичной непроходимости кишечника после введения препарата Китрил® должны находиться под наблюдением врача, так как Китрил® может снижать моторику кишечника.

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

Китрил® 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 препаратом Китрил® 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 препаратом Китрил® 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.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Данные о влиянии препарата Китрил® на способность к вождению транспортного средства отсутствуют. Однако следует иметь в виду, что в единичных случаях при терапии препаратом Китрил® сообщалось о сонливости и других нежелательных явлениях со стороны нервной системы.

Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/1 мл и 3 мг/3 мл

По 1 или 3 мл в ампулы, изготовленные из стекла гидролитического класса 1 (ЕФ), герметично запаиваемые. На ампулах имеется точка синего цвета; на кончике ампулы с

дозировкой 1 мг/1 мл имеются два кольца зеленого цвета, на ампуле с дозировкой 3 мг/3 мл – одно кольцо зеленого цвета.

5 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с перегородками.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Сенекси САС, ул.Марселя и Жака Гоше, д.52, 94120 Фонтеней-сью-Боа, Франция

Cenexi SAS, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

Зарегистрированные в России лекарственные формы препарата Китрил®:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг (П N016118/01);

- концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/1 мл и 3 мг/3 мл (П N016118/02).

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2
тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99