

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**КИТРИЛ® (KYTRIL®)**

### **Регистрационный номер**

П N016118/02

### **Торговое наименование**

Китрил®

### **Международное непатентованное наименование**

Гранисетрон

### **Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **Состав**

1 мл концентрата содержит:

*действующее 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 или натрия гидроксид – q.s. до pH 5.3 ( $\pm 0.3$ ), 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-HT<sub>3</sub>) 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 D<sub>2</sub>-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 3А системы цитохрома P450. Другие *in vitro* исследования показали, что Китрил® не влияет на активность метаболизирующих ферментов подсемейства 3А4 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 в анамнезе.

Реакции гиперчувствительности к другим селективным антагонистам 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов в анамнезе.

Кормление грудью.

Детский возраст до 2-х лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

### **С осторожностью**

Частичная кишечная непроходимость.

Беременность (женщинам во время беременности Китрил<sup>®</sup> назначается только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; Китрил<sup>®</sup> 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 (профилактика и терапия)***

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать препарат Китрил® для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у детей.

#### Лучевая терапия (профилактика и терапия)

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать препарат Китрил® для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении 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 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.**

Готовый раствор стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре (15-25°C) при нормальном комнатном освещении. Так как препарат Китрил® не содержит консерванта, приготовленный раствор для инфузий необходимо использовать немедленно. В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°C, 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 препарата Китрил® не были тяжелыми и переносились пациентами без прерывания терапии.

Отмечены случаи проявления повышенной чувствительности, в том числе тяжелые (например, анафилаксия).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто (не менее 1/10); часто (более 1/100, менее 1/10); нечасто (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:* 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.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – увеличение интервала QT.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – запор; редко – изжога, изменение вкусовых ощущений.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) обычно в пределах их нормальных значений (не превышающие верхних границ нормы).

*Со стороны иммунной системы:* нечасто – реакции повышенной чувствительности, включая анафилаксию и крапивницу.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* нечасто – кожная сыпь; очень редко – отек/отек лица.

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

### ***Постмаркетинговое наблюдение***

*Со стороны нервной системы:* бессонница, сонливость, слабость.

*Со стороны пищеварительной системы:* боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия.

*Со стороны иммунной системы:* гипертермия, бронхоспазм, зуд.

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

### **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.

Как и при использовании других антагонистов серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, при применении препарата Китрил® 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**

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-HT<sub>3</sub> 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.

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.

### **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**

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

По 1 или 3 мл препарата в ампулы, изготовленные из бесцветного стекла гидролитического класса 1 (ЕФ), герметично запаянные. 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., Швейцария

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

### **Производитель**



Сенекси САС, 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 в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)