

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОНИЦИТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Оницит®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
палоносетрон.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав

В 1 мл раствора содержится:

Действующее вещество: палоносетрона гидрохлорид 0,056 мг (в пересчете на палоносетрон 0,050 мг).

Вспомогательные вещества: маннитол, динатрия эдетата дигидрат, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, 1 М раствор натрия гидроксида и/или 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH ($5,0 \pm 0,5$), вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный раствор без посторонних частиц.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5-НТ₃-рецепторов.

Код АТХ: А04АА05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Оницит® (палоносетрон) – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов. Механизм действия связан с подавлением рвотного рефлекса путем блокады серотониновых 5-НТ₃-рецепторов на уровне нейронов центральной и периферической нервной системы. На этом механизме основаны профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- и радиотерапией, связанных с повышением содержания серотонина, который путем активации вагусных афферентных, содержащих 5-НТ₃-рецепторы волокон, вызывает рвотный рефлекс. Препарат Оницит® не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P₄₅₀.

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией (CINV)

Безопасность и эффективность палонсетрона, вводимого внутривенно в однократной дозе 0,003 мг/кг и 0,01 мг/кг, изучались в клиническом исследовании у 72 пациентов в возрастных группах: от > 28 дней жизни до 23 месяцев (n = 12), от 2 до 11 лет (n = 31), и от 12 до 17 лет (n = 29). Все пациенты получали высокоэметогенную или среднеэметогенную химиотерапию. Ни при одном уровне дозы не возникло опасений, связанных с безопасностью лекарственного средства. Первичная переменная эффективности включала часть пациентов с полным ответом (ПО), определяемым как отсутствие рвоты и отсутствие необходимости симптоматической терапии) в течение первых 24 часов после начала введения химиотерапии. Эффективность после введения палонсетрона в дозировке 0,01 мг/кг по сравнению с палонсетроном в дозировке 0,003 мг/кг составила 54,1 % и 37,1 %, соответственно.

Также эффективность палонсетрона для профилактики тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией, у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями, была продемонстрирована во втором основном исследовании сравнения эффективности палонсетрона, вводимого однократно внутривенно, и ондансетрона, вводимого внутривенно. Всего 493 пациента в возрасте от 64 дней до 17 лет, получавших среднеэметогенную (69,2 %) или высокоэметогенную (30,8 %) химиотерапию, получали палонсетрон 0,01 мг/кг (максимально до 0,75 мг), палонсетрон 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) или ондансетрон (3 x 0,15 мг/кг, общая максимальная доза составила 32 мг), за 30 минут до начала эметогенной химиотерапии во время первого цикла.

Первичной конечной точкой эффективности являлся полный ответ (ПО) в острой фазе первого цикла химиотерапии, который определялся как отсутствие рвоты, отсутствие позывов к рвоте и отсутствие необходимости симптоматического лечения в первые 24 часа после начала химиотерапии. Эффективность основывалась на демонстрации не меньшей эффективности применения палонсетрона вводимого внутривенно по сравнению с применением ондансетрона вводимого внутривенно.

В группах лечения палонсетроном 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг и группе ондансетрона, пропорция пациентов с ПО была 54,2 %, 59,4 % и 58,6 %. При применении дозы палонсетрона 0,02 мг/кг была продемонстрирована сопоставимая с ондансетроном эффективность.

Фармакокинетика

Всасывание: при внутривенном введении в рекомендуемых дозах в плазме крови происходит медленное снижение концентрации препарата путем элиминации из организма. Период полураспределения составляет 40 часов, среднее значение концентрации в плазме, как правило, пропорционально применяемой дозе. Средняя максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$) являются дозопропорциональными в диапазоне 0,0003 – 0,09 мг/кг.

Распределение: палоносетрон хорошо распределяется в тканях. Объем распределения составляет 6,9–7,9 л/кг. Связывание с белками плазмы крови 62 %.

Метаболизм: препарат выводится почками, примерно 50 % – в виде метаболитов, активность которых составляет менее 1 % активности палоносетрона.

Выведение: после однократного внутривенного введения палоносетрона в дозе 10 мкг/кг, приблизительно 80 % препарата обнаруживается в моче в течение 144 часов, 40 % вводимой дозы в виде неизмененного действующего вещества.

После однократного болюсного введения общий клиренс равен 173 ± 73 мл/мин, почечный клиренс – 53 ± 29 мл/мин. Период полувыведения может составлять более 100 часов (10 % пациентов).

Особые группы пациентов

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет

Данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями ($n = 280$) после внутривенного введения однократной дозы палоносетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$).

После внутривенного введения однократной дозы палоносетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения, сильно варьировались во всех возрастных группах, и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста.

Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов по всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Показания к применению

- профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), у взрослых при первичном и повторном курсах;
- профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет при первичном и повторном курсах.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к палonosетрону, либо к другим компонентам препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 1 месяца.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам:

- с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов;
- с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса;
- со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных не показывают прямое или опосредованное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие.

Клинические исследования по применению палоносетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности.

Грудное вскармливание

Поскольку нет данных о выделении палоносетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых

Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд в дозе 0,25 мг за 30 минут до начала химиотерапии.

Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет

Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Часто встречаемые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, но $< 1/10$):

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль (до 9 %), головокружение.

Желудочно-кишечные нарушения: запор (до 5 %), диарея.

Нечасто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$):

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсомния;

Нарушения со стороны органа зрения: раздражение глаз, амблиопия;

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: укачивание, шум в ушах;

Нарушения со стороны сердца: тахикардия, брадикардия, экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT-интервала;

Нарушения со стороны сосудов: понижение артериального давления (АД), повышение АД, изменение окраски вен, варикозное расширение вен;

Желудочно-кишечные нарушения: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: аллергический дерматит, зудящая сыпь;

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия;

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи, гликозурия;

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы – чувство «жара», гриппоподобный синдром;

Лабораторные и инструментальные данные: гипо- или гиперкалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма;

Очень редко наблюдаемые нежелательные реакции (< 1/10000):

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический/анафилктоидный шок и реакции;

Общие нарушения и реакции в месте введения: жжение, уплотнение, дискомфорт и боль.

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет

В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палоносетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии.

Часто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, но < 1/10):

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль.

Нечасто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$):

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, дискинезия;

Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия;

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции;

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль).

Передозировка

До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов необходимо провести симптоматическую терапию.

При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Палоносетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6 при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палоносетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P₄₅₀.

Метоклопрамид: в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палоносетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6.

Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6: возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амиодароном, целекоксибом, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6).

Глюкокортикостероиды: совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно.

Другие лекарственные препараты: возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинергическими препаратами, другими противорвотными средствами.

Противоопухолевые препараты: палоносетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митомицин).

Серотонинергические препараты: одновременное применение палоносетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина повышает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

Особые указания

Препарат Оницит® может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палоносетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с копростазом, потребовавшие госпитализации пациентов.

Во всех исследованных дозах палоносетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палоносетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палоносетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокалиемию и гипوماгнемию.

Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС))

и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)). Поэтому рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотониновым синдромом.

Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии.

Данный препарат содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

В доклинических исследованиях палоносетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполяризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия.

Влияние палоносетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЭКГ палоносетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку при применении препарата Оницит[®] могут наблюдаться такие нежелательные явления как головокружение, сонливость, повышенная утомляемость, при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, необходимо соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 0,25 мг/5мл.

По 5 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла, укупоренном резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и защитным пластиковым колпачком.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/Выпускающий контроль качества

«Хелсинн Байрекс Фармасьютикалс Лтд.»/«Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.»

Дамастаун, Мулхуддарт, Дублин 15, Ирландия/Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland.

Производитель

ФАРЕВА ПО, Франция/FAREVA PAU, France

ФАРЕВА ПО 1, Авеню де Беарн, 64320, ИДРОН, Франция/FAREVA PAU 1, Avenue du Bearn, 64320, IDRON, France.

Распространяется по лицензии «Хелсинн Хелскеа СА», Швейцария

Distributed under license of «Helsinn Healthcare SA», Switzerland

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия

123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01