

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оницит, 0,25 мг/5 мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палonosетрон.

Каждый мл раствора содержит 0,05 мг палonosетрона (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные 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

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор без посторонних частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оницит показан к применению для:

- профилактики тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах;
- профилактики 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Препарат Оницит вводится внутривенно однократным болюсом 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.

Дети

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 в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии.

Препарат Оницит противопоказан к применению у детей в возрасте до 1 месяца (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутривенно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к палonosетрону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 1 месяца.

4.4. Особые указания и меры предосторожности

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).

Особые указания

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 палonosетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с копростазом, потребовавшие госпитализации пациентов.

Во всех исследованных дозах палonosетрон не вызывал клинически значимого удлинения скорректированного 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 гипомагниемию.

Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов рецепторов 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.

В доклинических исследованиях палоносетрон только в очень высоких концентрациях мог 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 ЭКГ эффектов 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 частоты сердечных сокращений, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палоносетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6 при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палоносетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты системы 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), 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, доксорубицин, 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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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 Оницит не рекомендуется применять во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Поскольку нет данных о проникновении палоносетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречаемые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, но $< 1/10$): головная боль (9 %), головокружение, запор (5 %), диарея.

Резюме нежелательных реакций

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, ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: гиперчувствительность, анафилактический/анафилактоидный шок и реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение;

Нечасто: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, ощущение беспокойства, эйфория, гиперсомния.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: раздражение глаз, амблиопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: укачивание, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, брадикардия, экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT- интервала.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: понижение артериального давления (АД), повышение АД, изменение окраски вен, варикозное расширение вен.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, диарея;

Нечасто: 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

Нечасто: аллергический дерматит, зудящая сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: артралгии.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочи, гликозурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы – чувство «жара», гриппоподобный синдром;

Очень редко: жжение, уплотнение, дискомфорт и боль.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: гипо- или гиперкалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма.

Дети

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 палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые нежелательные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит, ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1 %. Нежелательные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, дискинезия.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель, одышка, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее при усилении какой-либо из указанных нежелательных реакций необходимо провести симптоматическую терапию.

Лечение

При маловероятном случае передозировки рекомендуется проведение поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: А04АА05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Дети

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

Безопасность и эффективность палоносетрона, 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 палоносетрона в дозировке 0,01 мг/кг по сравнению с палоносетроном в дозировке 0,003 мг/кг составила 54,1 % и 37,1 % соответственно.

Также эффективность палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией, у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями была продемонстрирована во втором основном исследовании сравнения эффективности палоносетрона, 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 палоносетрон 0,01 мг/кг (максимально до 0,75 мг), палоносетрон 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 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 палоносетрона, вводимого внутривенно, по сравнению с применением ондансетрона, вводимого внутривенно.

В группах лечения палоносетроном 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 палоносетрона 0,02 мг/кг была продемонстрирована сопоставимая с ондансетроном эффективность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 дозо-пропорциональными в диапазоне доз 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 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

После однократного внутривенного введения палоносетрона в дозе 10 мкг/кг, приблизительно 80 % препарата обнаруживается в моче в течение 144 часов, 40 % введенной 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).

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

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-∞).

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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Динатрия эдетата дигидрат

Натрия цитрата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат

1 М раствор натрия гидроксида и/или 1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

«Хелсинн Байрекс Фармасьютикалс Лтд.»

Дублин 15, Дамастаун, Мулхурдарт

Телефон: +353 1 822 5404

Факс: +353 1 822 5410

Электронная почта: info-hbp@helsinn.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»

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

Телефон: +7 (495) 785-01-00

Факс: +7 (495) 785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Оницит доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>