

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палоносетрон.

Каждый флакон содержит 0,25 мг палоносетрона (в виде гидрохлорида) в 5 мл раствора для внутривенного введения.

Каждый мл раствора содержит 0,05 мг палоносетрона (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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Палоносетрон показан к применению у взрослых:

- Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), при первичном и повторном курсах.

Палоносетрон показан к применению у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

- Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), 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 Палоносетрон 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.

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 Палоносетрон 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.

Безопасность и эффективность препарата Палоносетрон у детей в возрасте до 1 месяца не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного введения.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к палоносетрону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Палоносетрон 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 гипомagneмию.

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 Палонсетрон не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии.

Вспомогательные вещества

Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты системы цитохрома P₄₅₀.

Метоклопрамид

В клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона 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 не рекомендуется применять во время беременности.

Лактация

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

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

Поскольку при применении палоносетрона могут наблюдаться такие нежелательные реакции 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

Часто встречаемые нежелательные реакции: головная боль (9 %), головокружение, запор (5 %), диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто ($\geq 1/10$), 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).

Системно-органый класс	Часто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Очень редко наблюдаемые нежелательные реакции ($< 1/10000$)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, анафилактический /анафилактоидный шок и реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Сонливость, бессонница, парестезия, гиперсомния, периферическая сенсорная нейропатия, ощущение беспокойства, эйфория	
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	Запор, диарея	Диспепсия, боль в животе, боль в верхней части живота, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота	
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		Слабость, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, приливы – чувство «жара», гриппоподобный синдром	Жжение, уплотнение, дискомфорт и боль
Лабораторные и инструментальные данные		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 палоносетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые нежелательные реакции были

зарегистрированы при приеме палоносетрона, ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1 %. Нежелательные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии.

Системно-органный класс	Часто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, но $< 1/10$):	Нечасто наблюдаемые нежелательные реакции ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	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, кожные реакции, крапивница
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль)

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь:

Министерство здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел./факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: 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 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28, +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

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: A04AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов. Механизм действия связан с подавлением рвотного рефлекса путем блокады серотониновых 5-HT₃-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-HT₃-рецепторы волокон, вызывает рвотный рефлекс.

Палоносетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P₄₅₀.

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 влияния на 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 длительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), атриовентрикулярной проводимости и реполяризации миокарда отмечено не было.

Дети

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет

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 дозе 0,01 мг/кг по сравнению с палоносетроном в дозе 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 × 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 в дозах 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг и группе ондансетрона, доля пациентов с ПО составила 54,2 %, 59,4 % и 58,6 % соответственно. При применении палоносетрона в дозе 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 палоносетрона 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

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).

5.3. Данные доклинической безопасности

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Динатрия эдетат

Натрия цитрата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксид или хлороводородная кислота (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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При фасовке и упаковке на «Аспиро Фарма Лимитед», Индия

По 5 мл препарата во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (USP), укупоренном бромбутиловой пробкой, обжатом алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт» 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

109029, Россия, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Телефон/факс: +7 (495) 981-00-88

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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