

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОНИЦИТ®

Регистрационный номер: ЛП 000716

Торговое название препарата: Оницит®

Международное непатентованное название: палоносетрон (palonosetron)

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

В 1 мл раствора содержится:

действующее вещество: палоносетрона гидрохлорид (в пересчете на палоносетрон)
0,05 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 41,5 мг; динатрия эдетата дигидрат 0,5 мг; натрия цитрата дигидрат 3,7 мг; лимонной кислоты моногидрат 1,56 мг; раствор натрия гидроксида и/или раствор хлористоводородной кислоты до pH = 5,0 ± 0,5; вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание: прозрачный, бесцветный раствор без посторонних частиц

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, серотониновых рецепторов антагонист

Код АТХ: А04АА05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика: препарат Оницит® (палоносетрон) - высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов. Механизм действия связан с подавлением рвотного рефлекса путем блокады серотониновых 5HT₃-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 5HT₃-рецепторы волокон, вызывает рвотный рефлекс. Оницит® не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P₄₅₀.

101615

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 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 дозировке 0,01 мг/кг по сравнению с палоносетроном в дозировке 0,003 мг/кг составила 54,1% и 37,1%, соответственно.

Так же 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 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 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.

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 ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$) являются дозо-пропорциональными 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 пациентовДети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 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 дозо-зависимое увеличение площади под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$).

После внутривенного введения однократной дозы палоносетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме ($C_{\text{макс}}$) в конце 15-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 17 лет, при первичном и повторном курсах;

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к палоносетрону, 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- НТ₃-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 17 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 побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Часто встречаемые побочные реакции (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головная боль - до 9 %; головокружение, запор - до 5 %, диарея.

Нечасто наблюдаемые побочные реакции (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$):

со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен;

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

со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота;

со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия;

со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь;

со стороны костно-мышечной системы: артралгия;

со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, укачивание, шум в ушах;

изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма;

прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы - чувство «жара», гриппоподобный синдром.

Очень редко наблюдаемые побочные реакции ($< 1/10000$):

со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический /анафилактоидный / шок и реакции.

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

Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет

В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапии (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 побочные реакции (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$):

со стороны нервной системы: головная боль.

Нечасто наблюдаемые побочные реакции (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$):

со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия;

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

со стороны нервной системы: головокружение, дискинезия;

со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции;

прочие: 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, целексоксибом, 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 повышают риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

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 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 с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.

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.

Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) т.е. 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 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!

Не применять по истечении срока годности.

Срок годности

5 лет.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ Выпускающий контроль качества

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

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

Производитель

«ОСО БиоФармасьютикалс Мануфэкчеринг ЭлЭлСи» / «OSO Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC»

4272 Баллун Парк Роуд НЕ Альбукерке, штат Нью-Мексико 87109, США / 4272 Balloon Park Road NE, Albuquerque, New Mexico 87109, USA

101615

или

«Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Аквитен Фарм Интернэшнл» / «Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International»

Авеню де Беарн, 64320 Идрон, Франция / Avenue de Bearn, 64320 Idron, France.

Организация, принимающая претензии

ЗАО «Си Эс Си ЛТД»

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, гостиница «Дом Ученых»

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2 этаж, комната А.

тел.: (499) 324-96-40, 324-76-36, 324-92-30

факс: (499) 324-91-40

Менеджер отдела по работе
с регуляторными органами
ЗАО «Си Эс Си ЛТД», Россия



Гунцева А.В.



101615