

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ПАЛСЕТ (PALSET)

Склад:

діюча речовина: палоносетрону гідрохлорид;

1 мл розчину містить палоносетрону гідрохлориду 56,2 мкг, що еквівалентно 50 мкг палоносетрону;

допоміжні речовини: маніт (E 421); динатрію едетат; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид (NaHO) 1N, кислота хлористоводнева концентрована (HCl) 1N, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин, практично вільний від часток.

Фармакотерапевтична група.

Антиеметики та засоби проти нудоти. Антагоністи серотонінових рецепторів (5-HT₃). Код АТХ А04А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Палсет – селективний високоафінний антагоніст 5-HT₃-рецепторів. Механізм дії пов'язаний з пригніченням блювального рефлексу шляхом блокади серотонінових 5-HT₃-рецепторів на рівні нейронів центральної нервової системи.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Середнє значення періоду напіввиведення після внутрішньовенного застосування складає приблизно 40 годин. Середні значення максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) та площі під кривою «концентрація-час» (AUC_{0-∞}) у цілому є дозопропорційними в діапазоні доз 0,3-90 мкг/кг у здорових добровольців та у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Після внутрішньовенного застосування 0,75 г палоносетрону 1 раз на добу одноразово у 11 пацієнтів з раком яєчка середнє (± стандартне відхилення (СВ)) збільшення плазматичних концентрацій з 1-го по 5-й день становило 42 ± 34 %. Після внутрішньовенного застосування 0,25 мг палоносетрону 1 раз на добу щоденно протягом 3 днів у 12 здорових добровольців середнє (± СВ) збільшення плазматичних концентрацій палоносетрону з 1-го по 3-й день становило 110 ± 45 %.

У процесі досліджень було показано, що загальна експозиція (AUC_{0-∞}) при внутрішньовенному застосуванні дози 0,25 мг палоносетрону 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль є аналогічною до загальної експозиції при внутрішньовенному одноразовому застосуванні дози 0,75 мг, однак при цьому значення C_{max} при одноразовому застосуванні дози 0,75 мг є вищим.

Розподіл.

При застосуванні в рекомендованих дозах палоносетрон широко розподіляється в організмі з об'ємом розподілу приблизно 6,9-7,9 л/кг. Приблизно 62 % дози палоносетрону зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація.

Елімінація палоносетрону відбувається двома шляхами: приблизно 40 % дози виводиться нирками та приблизно 50 % метаболізується з утворенням двох основних метаболітів, які

мають менше ніж 1 % антагоністичної активності палоносетрону щодо 5-НТ₃-рецепторів. У процесі досліджень метаболізму *in vitro* було показано, що в метаболізмі палоносетрону задіяні ізофермент CYP2D6 та меншою мірою – ізоферменти CYP3A4 і CYP1A2. Однак відсутні клінічні фармакокінетичні відмінності у пацієнтів із повільним та швидким метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2D6. Палоносетрон у клінічно значущих концентраціях не інгібує і не індукує ізоферменти системи цитохрому P₄₅₀.

Елімінація

Після внутрішньовенного застосування одноразової дози 10 мкг/кг [¹⁴C]-палоносетрону приблизно 80 % дози виявляли протягом 144 годин у сечі, при цьому частка незміненої діючої речовини палоносетрону становила приблизно 40 % від введеної дози. Після внутрішньовенного болюсного застосування одноразової дози у здорових добровольців загальний кліренс палоносетрону з організму становив 173 ± 73 мл/хв, а нирковий кліренс - 53 ± 29 мл/хв. Низька швидкість загального кліренсу з організму та великий об'єм розподілу обумовлюють кінцевий період напіввиведення тривалістю приблизно 40 годин. У 10 % пацієнтів середнє значення кінцевого періоду напіввиведення становить понад 100 годин.

Фармакокінетика в окремих популяціях.

Пацієнти літнього віку.

Вік пацієнта не впливає на фармакокінетику палоносетрону. Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Стать.

Стать пацієнта не впливає на фармакокінетику палоносетрону. Коригування дози залежно від статі пацієнта не потрібне.

Педіатрична популяція.

Фармакокінетичні дані при одноразовому внутрішньовенному введенні палоносетрону гідрохлориду були отримані в підгрупі педіатричних пацієнтів з раком (n = 280), що отримували лікарський засіб у дозі 10 мкг/кг або 20 мкг/кг. При збільшенні дози з 10 мкг/кг до 20 мкг/кг спостерігалось дозопропорційне збільшення середнього значення АUC. Після одноразової внутрішньовенної інфузії лікарського засобу в дозі 20 мкг/кг пікові концентрації в плазмі крові (C_T), визначені в кінці 15-хвилинної інфузії, відзначались високою варіабельністю у всіх вікових групах з тенденцією до зниження у пацієнтів віком до 6 років порівняно з педіатричними пацієнтами старшого віку. Середній період напіврозпаду становив 29,5 години у всіх вікових групах (діапазон приблизно від 20 до 30 годин) після введення лікарського засобу в дозі 20 мкг/кг. Загальний кліренс (л/год/кг) у пацієнтів віком від 12 до 17 років був подібним даному показнику в здорових дорослих добровольців. Явної відмінності в об'ємі розподілу, вираженому в л/кг, немає.

Ниркова недостатність.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Дані щодо фармакокінетики у пацієнтів на гемодіалізі відсутні.

Печінкова недостатність.

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю не потребують корекції дози палоносетрону.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика гострої нудоти та блювання, якими супроводжується високоеметогенна або помірноеметогенна хіміотерапія в онкології.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Палоносетрон метаболізується в основному ізоферментом CYP2D6; менш значну роль у його метаболізмі відіграють ізоферменти CYP3A4 та CYP1A2. Згідно з даними досліджень *in vitro*, палоносетрон у клінічно значущих концентраціях не інгібує та не індукує ізоферменти системи цитохрому P₄₅₀.

Хіміотерапевтичні лікарські засоби.

У процесі доклінічних досліджень було встановлено, що палоносетрон не інгібує протипухлинні ефекти п'яти досліджуваних хіміотерапевтичних засобів (цисплатину, циклофосфаміду, цитарабіну, доксорубіцину та мітоміцину С).

Метоклопрамід.

У процесі клінічного дослідження не спостерігалось значущого фармакокінетичного взаємозв'язку між палоносетроном, який застосовували одноразово внутрішньовенним шляхом, та стабільною концентрацією метоклопраміду (інгібітором CYP2D6), який застосовувався перорально.

Індуктори та інгібітори CYP2D6.

У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу була показана відсутність значущого впливу на кліренс палоносетрону при його одночасному застосуванні з індукторами CYP2D6 (дексаметазон і рифампіцин) та інгібіторами CYP2D6 (включаючи аміодарон, целекоксиб, хлорпромазин, циметидин, доксорубіцин, флуоксетин, галоперидол, пароксетин, хінідин, ранітидин, ритонавір, сертралін або тербінафін).

Кортикостероїди.

Палоносетрон безпечно застосовувався одночасно з кортикостероїдами.

Серотонінергічні засоби (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН)).

Повідомлялося про випадки розвитку серотонінового синдрому на тлі одночасного застосування 5-HT₃-антагоністів та інших серотонінергічних препаратів (у тому числі СІЗЗС та ІЗЗСН).

Інші лікарські засоби.

Палоносетрон безпечно застосовувався з анальгетиками, антиеметиками/лікарськими засобами проти нудоти, спазмолітиками та антихолінергічними лікарськими засобами.

Особливості застосування.

Оскільки палоносетрон може збільшувати час пасажу вмісту товстого кишечника, після введення лікарського засобу необхідно спостерігати за станом пацієнтів із запорами в анамнезі або з ознаками підгострої обструкції кишечника. Повідомлялося про два випадки виникнення запору з каловою пробкою, для лікування якої знадобилася госпіталізація, на тлі застосування палоносетрону в дозі 750 мкг.

Усі досліджувані дози палоносетрону не призводили до клінічно значущого подовження інтервалу QT, скоригованого за частотою серцевих скорочень (QTc).

Однак, як і інші антагоністи 5-гідрокситриптаміну 3 (5-HT₃), цей лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які мають подовження інтервалу QT або схильні до його розвитку. До таких пацієнтів належать особи з подовженням інтервалу QT в особистому або родинному анамнезі, з порушеннями електролітної рівноваги, застійною серцевою недостатністю, брадіаритміями, розладами провідної системи серця, а також особи, які отримують протиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, які призводять до подовження інтервалу QT чи порушення електролітної рівноваги. Перед застосуванням 5-HT₃-антагоніста необхідно відкоригувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Повідомлялося про випадки виникнення серотонінового синдрому на тлі застосування 5-HT₃-антагоністів як монотерапії або в комбінації з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (у тому числі зі СІЗЗС та ІЗЗСН). Рекомендується належне

спостереження за станом пацієнтів для своєчасного виявлення симптомів, подібних до ознак серотонінового синдрому.

Не слід застосовувати лікарський засіб Палсет для профілактики або лікування нудоти та блювання в дні після сеансу хіміотерапії, за винятком випадків, коли таке застосування передує іншому сеансу хіміотерапії.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічні дані щодо застосування палоносетрону під час вагітності відсутні. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність прямого або непрямого шкідливого впливу цього лікарського засобу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства. Досвід застосування палоносетрону під час вагітності у людини відсутній, тому не слід застосовувати палоносетрон вагітним, якщо тільки лікар не вважає це за потрібне, коли користь для жінки перевищує ризик для плода/дитини.

Період годування груддю.

Оскільки дані щодо здатності палоносетрону проникати в грудне молоко відсутні, грудне вигодовування на період терапії цим лікарським засобом слід припинити.

Фертильність.

Дані щодо впливу палоносетрону на фертильність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилось досліджень впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Оскільки палоносетрон може викликати запаморочення, сонливість або втомлюваність, слід попереджати пацієнтів, що вони мають утримуватися від роботи, що потребує швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Палсет слід призначати тільки перед застосуванням хіміотерапії. Цей лікарський засіб повинен вводити медичний працівник в умовах належного медичного контролю.

Дозування.

Дорослі.

250 мкг палоносетрону застосовують шляхом одноразового внутрішньовенного болюсного введення протягом 30 секунд приблизно за 30 хвилин до початку хіміотерапії. Ефективність лікарського засобу Палсет щодо профілактики нудоти та блювання, спричинених високоеметогенною хіміотерапією, можна підвищити, якщо перед хіміотерапією додатково застосовувати кортикостероїд.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Діти (віком від 1 місяця до 17 років).

Палоносетрон у дозі 20 мкг/кг (максимальна загальна доза не повинна перевищувати 1500 мкг) застосовується у вигляді одноразової 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії, яка розпочинається приблизно за 30 хвилин перед початком хіміотерапії.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Палсет дітям віком до 1 місяця не встановлені. Дані щодо цього відсутні. Наявні обмежені дані щодо застосування

лікарського засобу для попередження нудоти та блювання у дітей віком до 2 років.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із печінковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність.

Пацієнтам із нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Дотепер немає доступних даних щодо застосування цього лікарського засобу пацієнтам із термінальною стадією захворювання нирок, які знаходяться на гемодіалізі.

Спосіб застосування.

Для внутрішньовенного застосування.

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям віком від 1 місяця до 17 років.

Передозування.

Наразі не повідомлялося про жоден випадок передозування.

У процесі клінічних досліджень застосовували дози до 6 мг. У групі, яка отримувала найвищу дозу, частота виникнення небажаних реакцій була подібною до частоти, яка спостерігалася в інших групах; дозозалежності реакцій не спостерігалася. У малоймовірному випадку передозування показана підтримувальна терапія. Досліджень доцільності застосування діалізу не проводилося, однак, враховуючи великий об'єм розподілу лікарського засобу, ефективність діалізу для лікування передозування препаратом є малоймовірною.

Педіатрична популяція.

Жодних повідомлень про випадки передозування під час клінічних досліджень за участю педіатричної популяції не було.

Побічні реакції.

У процесі клінічних досліджень при застосуванні дози 250 мкг (загальна кількість учасників – 633) побічними реакціями, які найчастіше спостерігалися і які принаймні можливо були пов'язані з дією палоносетрону гідрохлориду, були головний біль (9 %) та запор (5 %). Перелічені нижче побічні реакції спостерігалися у процесі клінічних досліджень і були розцінені як можливо або ймовірно пов'язані зі застосуванням палоносетрону гідрохлориду. Вони були класифіковані за частотою таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) або нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). У період постмаркетингового нагляду були зареєстровані реакції, які зустрічалися дуже рідко ($< 1/10000$). Всередині кожної частотної групи побічні реакції розташовані в порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 1

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Дуже рідко
<i>З боку імунної системи</i>			Гіперчутливість, анафілаксія, анафілактичні/анафілактоїдні реакції та шок
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i>		Гіперкаліємія, метаболічні розлади, гіпокальціємія, гіпокаліємія, відсутність апетиту, гіперглікемія, зменшення апетиту	

<i>З боку психіки</i>		Тривожність, ейфоричний настрій	
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль, запаморочення	Сонливість, безсоння, парестезія, гіперсомнія, периферична сенсорна нейропатія	
<i>З боку органів зору</i>		Подразнення очей, амбліопія	
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>		Укачування, відчуття шуму/дзвону у вухах	
<i>З боку серця</i>		Тахікардія, брадикардія, екстрасистолія, ішемія міокарда, синусова тахікардія, синусова аритмія, суправентрикулярна екстрасистолія	
<i>З боку судин</i>		Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, зміна кольору вен, розтягнення вен	
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		Гикавка	
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Запор, діарея	Диспепсія, біль у животі, біль у верхніх відділах живота, сухість у роті, метеоризм	
<i>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</i>		Гіпербілірубінемія	
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		Алергічний дерматит, висипання зі свербжеж	
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>		Артралгія	
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>		Затримка сечовиведення, глюкозурія	
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>		Загальна слабкість, пірексія, втомлюваність, відчуття жару, грипоподібний стан	Реакція в місці введення ін'єкції*

<i>Лабораторні показники</i>		Підвищення рівня трансаміназ, подовження інтервалу QT на ЕКГ	
------------------------------	--	--	--

° Дані отримані в період постмаркетингового нагляду.

* У тому числі відчуття печіння, ущільнення шкіри, дискомфорт та біль.

Педіатрична популяція.

У рамках клінічних досліджень за участю педіатричної популяції для попередження нудоти та блювання, спричинених помірнореметогенною та високореметогенною хіміотерапією, 402 пацієнти отримували одноразову дозу палоносетрону (3, 10 або 20 мкг/кг). При застосуванні палоносетрону було повідомлено про зазначені в таблиці 2 часті та нечасті побічні реакції, при цьому частота жодної з побічних реакцій, про які було повідомлено, не становила більше 1 %.

Таблиця 2

Класи систем органів	Часто	Нечасто
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль	Запаморочення, дискінезія
<i>З боку серцево-судинної системи</i>		Порушення провідності з подовженням інтервалу QT на ЕКГ, синусова тахікардія
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		Кашель, задишка, носова кровотеча
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		Алергічний дерматит, свербіж, ураження шкіри, кропив'янка
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>		Пірексія, біль у місці інфузії, реакція в місці інфузії, біль

Побічні реакції були оцінені у педіатричних пацієнтів, які отримували палоносетрон перед хіміотерапією з кількістю циклів до 4.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Після розкриття флакона розчин слід використати одразу, а весь невикористаний розчин утилізувати.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл розчину у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
РАФАРМ СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Тесі Пусі-Ксатсі Агіо Лука, Паянія Аттікі, ТК 19002, ТО 37, Греція