

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron Sandoz 250 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).
Ena viala s 5 mililitri raztopine vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev s pH 4,5 – 5,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palonosetron Sandoz je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka,
- preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

Zdravilo Palonosetron Sandoz je indicirano pri pediatričnih bolnikih starih 1 mesec in starejših za:

- preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka in preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Palonosetron Sandoz se sme uporabiti samo pred dajanjem kemoterapije. To zdravilo sme uporabljati samo usposobljeni zdravstveni delavec pod ustreznim medicinskim nadzorom.

Odmerjanje

Odrasli

Odmerek 250 mikrogramov palonosetrona dajemo kot enkratni intravenski bolus približno 30 minut pred pričetkom kemoterapije. Zdravilo Palonosetron Sandoz je potrebno injicirati v 30 sekundah.

Učinkovitost zdravila Palonosetron Sandoz pri preprečevanju slabosti in bruhanja, povzročenih z visoko emetogenimi kemoterapijami, se lahko poveča, če pred kemoterapijo dodamo kortikosteroid.

Starejši

Odmerjanja pri starejših ni potrebno prilagoditi.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (stari od 1 meseca do 17 let):

20 mikrogramov/kg (največji skupni odmerek ne sme preseči 1500 mikrogramov) palonosetrona, danega v obliki ene 15-minutne intravenske infuzije, ki se začne približno 30 minut pred začetkom kemoterapije.

Varnost in učinkovitost zdravila Palonosetron Sandoz pri otrocih, mlajših od 1 meseca, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Podatkov o uporabi zdravila Palonosetron Sandoz za preprečevanje navzee in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, je malo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerjanja ni potrebno prilagajati.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati. Ni podatkov za bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je potrebno bolnike, ki so bili v preteklosti že zaprti ali so imeli subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z jemanjem palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih konstipacije, ki sta potrebovala hospitalizacijo.

V vseh preskušanih odmerkih palonosetron ni induciral klinično pomembnega podaljšanja QTc intervala. Pri zdravih prostovoljcih so opravili posebno temeljito študijo QT/QTc, da bi pridobili dokončne podatke, ki bi pokazali učinek palonosetrona na interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1).

Toda, kot pri drugih 5-HT₃ antagonistih je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se bo verjetno lahko razvilo podaljšanje intervala QT. To vključuje bolnike z osebno ali družinsko anamnezo podaljšanja QT, elektrolitskih motenj, kongestivnega popuščanja srca, bradiaritmij, prevodnih motenj in bolnike, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali elektrolitske motnje. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba korigirati pred uvedbo antagonistov 5-HT₃.

Pri uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT₃ receptorjev, bodisi samih bodisi skupaj z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)), so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninskemu sindromu.

Zdravilo Palonosetron Sandoz se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen če se ne uporabi zaradi dajanja naslednje kemoterapije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palonosetron večinoma presnovi encim CYP2D6, nekaj pa tudi izoencima CYP3A4 in CYP1A2. Glede na *in vitro* raziskave, palonosetron v klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira izoencima citokroma P450.

Kemoterapevtiki

V predkliničnih študijah palonosetron ni inhibiral antitumorske aktivnosti petih preiskovanih kemoterapevtikov (cisplatina, ciklofosfamida, citarabina, doksorubicina in mitomicina C).

Metoklopramid

Klinična študija ni pokazala nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij med palonosetronom po enkratnem intravenskem odmerku in peroralno danim metoklopramidom (ki je CYP2D6 inhibitor) v koncentraciji dinamičnega ravnovesja.

Induktorji in inhibitorji CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala pomembnega vpliva na očistek palonosetrona pri sočasnem jemanju CYP2D6 induktorjev (deksametazona in rifampicina) ali inhibitorjev (vključno z amidaronom, celekoksibom, klorpromazinom, cimetidinom, doksorubicinom, fluoksetinom, haloperidolom, paroksetinom, kvinidinom, ranitidinom, ritonavirjem, sertralinom ali terbinafinom).

Kortikosteroidi

Palonosetron je pri sočasni uporabi s kortikosteroidi varen.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT₃ receptorjev in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno z SSRI in SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu.

Druga zdravila

Palonosetron je varen pri sočasnem jemanju z analgetiki, antiemetiki/zdravili proti slabosti, spazmolitiki in antiholinergiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene palonosetronu ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le omejena količina podatkov, pridobljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Izkušenj s palonosetronom v nosečnosti pri človeku ni. Zato naj se palonosetron uporablja pri nosečnicah le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

Dojenje

Ker ni podatkov o izločanju palonosetrona v materino mleko, je potrebno med zdravljenjem s palonosetronom dojenje prekiniti.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu palonosetrona na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Ker lahko palonosetron povzroči vrtoglavico, zaspanost in utrujenost, je potrebno bolnike, ki upravljajo stroje in voznike na te učinke opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah pri odraslih pri odmerku 250 mikrogramov (skupaj 633 bolnikov) sta bila najpogostejša neželena učinka, ki ju je mogoče pripisati palonosetronu, glavobol (9 %) in zaprtje (5 %).

V kliničnih študijah so opazali naslednje neželene učinke, ki jih je verjetno ali mogoče povezati s palonosetronom. Te so razvrstili kot pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo redkih ($< 1/10.000$) neželenih učinkih.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni neželeni učinki ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	zelo redki neželeni učinki ($< 1/10.000$)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, anafilaksija, anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije in šok
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija, presnovne motnje, hipokalcemija, hipokaliemija, anoreksija, hiperglikemija, zmanjšanje apetita	
Psihiatrične motnje		anksioznost, evforija	
Bolezni živčevja	glavobol vrtoglavica	zaspanost, nespečnost, parestezije, hipersomnija, periferna senzorna	
Očesne bolezni		draženje oči, ambliopija	
Ušesne bolezni, vključno z		potovalna slabost, zvonjenje v ušesih	

Srčne bolezni		tahikardija, bradikardija, prezgodnji utripi (ekstrasistole), miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, nadprekatni prezgodnji utripi	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, sprememba barve ven, razširitev ven	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega		kolcanje	
Bolezni prebavil	zaprtje, driska	dispepsija, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, napihnjenost	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, srbeč izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in		artralgija	
Bolezni sečil		retenca urina, glikozurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, občutek vročine, gripi podobna bolezen	reakcija na mestu injiciranja*
Preiskave		zvišane vrednosti transaminaz- elektrokardiogram –	

°Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila.

*Obsega naslednje: pekoč občutek, zatrdlino, neugodje in bolečino.

Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih preskušanjih za preprečevanje navzee in bruhanja kot posledica zmerno ali visoko emetogene kemoterapije so 402 bolniki prejeli enkratni odmerek palonosetrona (3, 10 ali 20 mcg/kg). Poročali so o naslednjih pogostih ali občasnih neželenih učinkih za palonosetron, o nobenem neželenem učinku niso poročali s pogostnostjo >1 %.

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki (≥1/100 do <1/10)	občasni neželeni učinki (≥1/1.000 do <1/100)
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, diskinezija
Srčne bolezni		podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, prevodna motnja, sinusna tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispnea, epistaksa

Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, pruritus, kožna bolezen, koprivnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, bolečina

Neželene učinke so ovrednotili pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli palonosetron do 4 kemoterapevtske cikle.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah pri odraslih so uporabljali odmerke do 6 mg. V skupini z največjim odmerkom je bila pogostnost neželenih učinkov podobna pogostnosti pri skupinah z drugimi odmerki. Učinkov odvisnih od odmerka niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka palonosetrona je potrebno podporno zdravljenje. Raziskave z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, dializa najverjetneje ni učinkovito zdravljenje pri prevelikem odmerku palonosetrona.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih kliničnih študijah ni bilo poročil o prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptorjev. Oznaka ATC: A04AA05.

Palonosetron je selektiven antagonist 5-HT₃ receptorjev z veliko afiniteto.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah v katerih je sodelovalo 1132 bolnikov, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin ≤50 mg/m², karboplatin, ciklofosamid ≤1500 mg/m² in doksorubicin >25 mg/m², so primerjali odmerka palonosetrona 250 mikrogramov in 750 mikrogramov v primerjavi z ondansetronom 32 mg (razpolovni čas 4 ure) ali dolasetronom 100 mg (razpolovni čas 7,3 ure), danih intravensko prvi dan kemoterapije, brez deksametazona.

V randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri je sodelovalo 667 bolnikov, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin >60 mg/m², ciklofosamid >1500 mg/m² in dakarbazin, so primerjali odmerka 250 mikrogramov in 750 mikrogramov palonosetrona v primerjavi z ondansetronom 32 mg, danim prvi dan kemoterapije. 67 % bolnikov je prejelo deksametazon profilaktično pred kemoterapijo.

Osrednje študije niso bile zasnovane tako, da ocenjujejo učinkovitost palonosetrona pri odloženem nastopu slabosti in bruhanja. Antiemetično učinkovitost so opazovali od 0-24 ur, 24-120 ur in 0-120 ur. Rezultati študij pri zmerno in visoko emetogenih kemoterapijah so povzeti v naslednjih tabelah.

Palonosetron je bil v akutni fazi bruhanja enako učinkovit, tako pri zmerno kot visoko emetogeni kemoterapiji, kot primerjana zdravila.

Čeprav v kontroliranih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklikih, je 875 bolnikov, vključenih v tretje faze 3-eh preskušanj, nadaljevalo v odprti študiji varnosti in so prejeli palonosetron 750 mikrogramov še v 9 dodatnih ciklikih kemoterapije. Celotna varnost je obdržana v teku vseh ciklov.

Preglednica 1: Odstotek bolnikov ^a, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerno emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n= 189)	Ondansetron 32 milligramov (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97.5 % CI^b
0 – 24 ur	81.0	68.6	12.4	[1.8 %, 22.8 %]
24 – 120 ur	74.1	55.1	19.0	[7.5 %, 30.3 %]
0 – 120 ur	69.3	50.3	19.0	[7.4 %, 30.7 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				vrednost p^c
0 – 24 ur	76.2	65.4	10.8	NS
24 – 120 ur	66.7	50.3	16.4	0.001
0 – 120 ur	63.0	44.9	18.1	0.001
Brez slabosti (Likertova lestvica)				vrednost p^c
0 – 24 hours	60.3	56.8	3.5	NS
24 – 120 hours	51.9	39.5	12.4	NS
0 – 120 hours	45.0	36.2	8.8	NS

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-inferiornost. Spodnja meja višja od –15 % dokazuje ne-inferiornost i.v. palonosetrona proti primerjanemu zdravilu.

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$.

Preglednica 2: Odstotek bolnikova, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerno emetogene kemoterapije v primerjavi z dolasetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n= 185)	Dolasetron 100 milligramov (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97.5 % CI^b
0 – 24 ur	63.0	52.9	10.1	[-1.7 %, 21.9 %]
24 – 120 ur	54.0	38.7	15.3	[3.4 %, 27.1 %]
0 – 120 ur	46.0	34.0	12.0	[0.3 %, 23.7 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				vrednost p^c
0 – 24 ur	57.1	47.6	9.5	NS
24 – 120 ur	48.1	36.1	12.0	0.018
0 – 120 ur	41.8	30.9	10.9	0.027
Brez slabosti (Likertova lestvica)				vrednost p^c

0 – 24 ur	48.7	41.4	7.3	NS
24 – 120 ur	41.8	26.2	15.6	0.001
0 – 120 ur	33.9	22.5	11.4	0.014

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-inferiornost. Spodnja meja višja od –15 % dokazuje ne-inferiornost i.v. palonosetrona proti primerjanemu zdravilu.

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$

Preglednica 3: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji visoko emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n= 223)	Ondansetron 32 milligramov (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97.5 % CI^b
0 – 24 ur	59.2	57.0	2.2	[-8.8 %, 13.1 %]
24 – 120 ur	45.3	38.9	6.4	[-4.6 %, 17.3 %]
0 – 120 ur	40.8	33.0	7.8	[-2.9 %, 18.5 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				vrednost p^c
0 – 24 ur	56.5	51.6	4.9	NS
24 – 120 ur	40.8	35.3	5.5	NS
0 – 120 ur	37.7	29.0	8.7	NS
Brez slabosti (Likertova lestvica)				vrednost p^c
0 – 24 ur	53.8	49.3	4.5	NS
24 – 120 ur	35.4	32.1	3.3	NS
0 – 120 ur	33.6	32.1	1.5	NS

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-inferiornost. Spodnja meja višja od –15 % dokazuje ne-inferiornost zdravila i. v. palonosetrona proti primerjanemu zdravilu.

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$.

Učinki palonosetrona na krvni tlak, srčno frekvenco in parametre EKG, vključno z intervalom QTc, so bili primerljivi z učinki ondansetrona in dolasetrona v kliničnih študijah CINV. V nekliničnih študijah ima palonosetron sposobnost blokiranja ionskih kanalčkov, ki so vpleteni v ventrikularno depolarizacijo in repolarizacijo, in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala.

Učinek palonosetrona na interval QTc so ocenili v dvojno slepem, randomiziranem, paralelnem, s placebom in pozitivno kontrolo (moksifloksacin) kontroliranem preskušanju pri odraslih moških in ženskah. Namen je bil oceniti učinke i.v. danega palonosetrona v enkratnih odmerkih po 0,25, 0,75 ali 2,25 mg na EKG pri 221 zdravih osebah. Študija ni pokazala nikakršnega učinka na trajanje intervala QT/QTc ali na kakšen drug EKG interval v odmerkih do 2,25 mg. Pokazale se niso nikakršne klinično pomembne spremembe srčne frekvence, atrioventrikularnega (AV) prevajanja in repolarizacije srca.

Pediatrična populacija

Preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV):

Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 3 µg/kg in 10 µg/kg so raziskovali v prvi klinični študiji z 72 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: >28 dni do 23 mesecev (12 bolnikov), 2 do 11 let (31 bolnikov) in 12 do 17 let (29 bolnikov), ki so prejeli zelo ali zmerno emetogeno kemoterapijo. Pri nobeni stopnji odmerka ni bilo varnostnih pomislekov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo razmerje bolnikov s popolnim odgovorom (opredeljen kot brez bruhanja in

dodatnega zdravila) v prvih 24 urah po uvedbi kemoterapije. Učinkovitost po dajanju palonosetrona 10 µg/kg je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 µg/kg je bila 37,1 %.

Učinkovitost palonosetrona za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, pri pediatričnih bolnikih z rakom, se je pokazala v drugem ključnem preskušanju ne-inferiornosti, v katerem so primerjali enkratno intravensko infuzijo palonosetrona z i.v. shemo odmerjanja ondansetrona. Vsega skupaj 493 pediatričnih bolnikov, starih od 64 dni do 16,9 let, ki so prejeli zmerno (69,2 %) ali visoko emetogeno kemoterapijo (30,8 %), so zdravili s palonosetronom 10 µg/kg (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 µg/kg (največji odmerek 1,5 mg) ali ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, največji celotni odmerek 32 mg) 30 minut pred začetkom emetogene kemoterapije med ciklom 1. Večina bolnikov (78,5 %) v vseh zdravljenih skupinah je prej že prejela kemoterapijo. Emetogene kemoterapije, ki so jih uporabljali, so vključevale doksorubicin, ciklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin in daunorubicin. Adjuvantne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni cilj učinkovitosti je bil popoln odziv v akutni fazi prvega cikla kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje (navzee) in brez rešilnega zdravila v prvih 24 urah po začetku kemoterapije. Učinkovitost je temeljila na prikazu ne-inferiornosti intravenskega palonosetrona v primerjavi z intravenskim ondansetronom. Kriteriji ne-inferiornosti so bili izpolnjeni, če je bila spodnja meja 97,5-odstotnega intervala za razliko med pogostnostjo popolnega odziva pri intravenskem palonosetronu in pri intravenskem ondansetronu večja kot -15 %. V skupinah s palonosetronom 10 µg/kg, 20 µg/kg in ondansetronom je bil delež bolnikov s CR0-24h 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR0-24h med palonosetronom 20 µg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 µg/kg ne-inferioren ondansetronu.

Medtem ko je ta študija pokazala, da je pri pediatričnih bolnikih za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, potreben večji odmerek palonosetrona kot pri odraslih, se varnostni profil sklada z uveljavljenim profilom pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Farmakokinetične informacije so navedene v poglavju 5.2.

Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Opravili so dve pediatrični preskušnji. Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 1 µg/kg in 3 µg/kg so primerjali v prvi klinični študiji s 150 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: > 28 dni do 23 mesecev (7 bolnikov), 2 do 11 let (96 bolnikov) in 12 do 16 let (47 bolnikov) z elektivno operacijo. V nobeni skupini zdravljenja ni bilo varnostnih pomislekov. Razmerje bolnikov brez bruhanja v 0-72 urah po operaciji je bilo podobno pri uporabi palonosetrona 1 µg/kg (88 %) in 3 µg/kg (84 %). Drugo pediatrično preskušanje je bila multicentrična, dvojno slepa, dvojno zakrita randomizirana študija ne-inferiornosti s paralelnimi skupinami, aktivnimi kontrolami in enkratnim odmerkom, v kateri so primerjali i.v. palonosetron (1 µg/kg, največji odmerek 0,075 mg) z i.v. ondansetronom. Sodelovalo je vsega skupaj 670 pediatričnih kirurških bolnikov, starih od 30 dni do 16,9 leta. Primarni cilj učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje (navzee) in brez rešilnega zdravila) med prvimi 24 urami po operaciji, je doseglo 78,2 % bolnikov v skupini s palonosetronom in 82,7 % v skupini z ondansetronom. Ob vnaprej določeni meji ne-inferiornosti, ki je bila -10 %, je bil Mantel-Haenszlov statistični ne-inferioren interval zaupanja s prilagojeno stratifikacijo za razliko v primarnem kriteriju, popolnem odgovoru (CR), [-10,5, 1,7 %], kar pomeni, da ne-inferiornost ni bila dokazana. V nobeni od zdravljenih skupin se ni pojavilo nobeno novo skrb vzbujajoče vprašanje glede varnosti.

Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski aplikaciji sledi prvotnemu padcu plazemske koncentracije postopno izločanje iz telesa s srednjim končnim razpolovnim časom izločanja približno 40 ur. Srednja maksimalna plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracija-čas ($AUC_0 - \infty$) sta običajno v območju odmerka 0,3–90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pri zdravih osebah in osebah z rakom večinoma proporcionalna odmerku.

Po intravenskem dajanju palonosetrona v odmerku 0,25 mg vsak drugi dan je po 3 odmerkih pri 11 bolnikih z rakom mod koncentracija v plazmi od 1. do 5. dne povprečno (\pm SD) zrasla za 42 ± 34 %. Po intravenskem dajanju palonosetrona 12 zdravim osebam v odmerku 0,25 mg enkrat na dan 3 dni je koncentracija palonosetrona v plazmi od 1. do 3. dne povprečno (\pm SD) zrasla za 110 ± 45 %.

Farmakokinetične simulacije kažejo, da je bila celotna izpostavljenost ($AUC_{0-\infty}$) po 0,25 mg intravenskega palonosetrona, dajanega enkrat na dan 3 zaporedne dni, podobna kot po enkratnem intravenskem odmerku 0,75 mg, čeprav je bila C_{max} enkratnega odmerka 0,75 mg večja.

Porazdelitev

Palonosetron se v priporočenem odmerku v telesu v veliki meri porazdeli, z volumnom porazdelitve približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonosetrona je vezanega na plazemske proteine.

Biotransformacija

Palonosetron se iz telesa izloča po dveh poteh. Približno 40 % se ga izloči preko ledvic, 50 % pa se ga presnovi v dva primarna presnovka, ki imata manj kot 1 % aktivnosti antagonist receptorja $5HT_3$ palonosetrona. Študije presnove *in vitro* so pokazale, da so v presnovo palonosetrona vključeni izoencimi CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med bolniki, ki slabo in bolniki, ki dobro presnavljajo preko encima CYP2D6. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira izoencimov citokroma P450.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 10 mikrogramov/kg [^{14}C] - palonosetrona, se 80 % odmerka v 144 urah izloči v urin, kjer je 40 % danega odmerka palonosetrona v obliki aktivne nespremenjene učinkovine. Po enkratnem intravenskem bolusu danem zdravim preiskovancem je očistek palonosetrona 173 ± 29 ml/min in ledvični očistek 53 ± 29 ml/min. Zaradi nizkega celotnega telesnega očistka in velikega volumna porazdelitve je končni razpolovni čas izločanja v plazmi približno 40 ur. Deset odstotkov bolnikov ima srednji končni razpolovni čas izločanja daljši od 100 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Starost ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Za starejše bolnike odmerka ni potrebno prilagajati.

Spol

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerka glede na spol bolnika ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o enkratnem odmerku i.v. danega palonosetrona so pridobili iz podskupine pediatričnih bolnikov z rakom ($n=280$), ki so prejeli 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ali 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ko so odmerki zvečali z 10

$\mu\text{g}/\text{kg}$ na $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, so opazili odmerku sorazmerno zvečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji palonosetrona v enkratnem odmerku $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ so bile najvišje koncentracije v plazmi (C_T) na koncu 15-minutne infuzije v vseh starostnih skupinah zelo variabilne, so se pa nagibale k temu, da bi bile manjše pri bolnikih, mlajših od 6 let, kot pri starejših pediatričnih bolnikih. Mediana razpolovna doba v vseh starostnih skupinah skupaj je bila 29,5 ure, v posameznih starostnih skupinah pa je bila po dajanju $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ v mejah od okrog 20 do 30 ur.

Celotni telesni očistek ($\text{l}/\text{h}/\text{kg}$) pri bolnikih, starih 12 do 17 let, je bil podoben kot pri zdravih odraslih. V volumnu porazdelitve, izraženem v l/kg , ni očitnih razlik.

Preglednica 4. Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih z rakom po intravenskem infundiranju palonosetrona i.v. s hitrostjo $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ v času 15 min in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ palonosetrona v obliki intravenskega bolusa.

	Pediatrični bolniki z rakom ^a				Odrasli bolniki z rakom ^b	
	<2 leti	2 do <6 let	6 do <12 let	12 do <17 let	3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h· $\mu\text{g}/\text{l}$	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
$t_{1/2}$, ure	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Očistek c, $\text{l}/\text{h}/\text{kg}$	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen porazdelitve c, d, l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a FK parametri so izraženi kot geometrična sredina (CV), razen $T_{1/2}$, ki so mediane vrednosti.

^b FK parametri so izraženi kot aritmetična sredina (SD).

^c Očistek in volumen porazdelitve pri pediatričnih bolnikih sta bila izračunana za skupino, združeno iz skupin z odmerkoma $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ in $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, s prilagoditvijo za telesno maso. Pri odraslih sta različni ravni odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

^d Vss je naveden za pediatrične bolnike z rakom, Vz pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

Ledvična okvara

Blaga do zmerna ledvična okvara ne vpliva pomembno na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda ledvična okvara zmanjša ledvični očistek, vendar je celotni očistek pri teh bolnikih podoben zdravim preiskovancem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco ni potrebno prilagajati odmerka. Za bolnike na hemodializi ni farmakokinetičnih podatkov.

Okvara jeter

Okvara jeter v primerjavi z zdravimi preiskovanci ne vpliva pomembno na celotni očistek palonosetrona. Čepprav sta bila končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro jeter povečana, odmerka ni potrebno zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije kažejo na to, da palonosetron lahko blokira ionske kanalčke udeležene pri ventrikularni de- in re-polarizaciji, ter s tem podaljša trajanje akcijskega potenciala le v zelo visokih koncentracijah.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le malo podatkov iz študij na živalih (glejte poglavje 4.6).

Palonosetron ni mutagen. Veliki odmerki palonosetrona (vsak odmerek 30 krat večji od človeškega terapevtskega odmerka) apliciranih dnevno v obdobju dveh let, so povzročili povečano pojavljanje tumorjev jeter, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki in sredici nadledvičnice) in kožnih tumorjev pri podganah, vendar ne pri miših. Odgovorni mehanizmi niso znani, vendar ti podatki zaradi velikih uporabljenih odmerkov in namena uporabe zdravila Palonosetron Sandoz kot enkratne aplikacije pri ljudeh, klinično niso relevantni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol,
dinatrijev edetat,
natrijev citrat,
citronska kislina monohidrat,
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po odprtju vialo zdravilo uporabite takoj in zavrzite vso neporabljeno raztopino.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz klorobutil/butila, prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijasto zaporko s plastičnim dvižnim pokrovčkom.

Na voljo so pakiranja z 1, 2, 3 ali 5 vialami in bolnišnično pakiranje, ki vsebuje 1 ali 5 vial.
Ena viala vsebuje 5 ml raztopine.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za enkratno uporabo, vso neporabljeno raztopino zavržite.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02291/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 1. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.7.2017