

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron Fresenius Kabi 250 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,2 mmol natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

pH	4,7 – 5,3
osmolalnost	270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palonosetron Fresenius Kabi je indicirano pri odraslih za:

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

Zdravilo Palonosetron Fresenius Kabi je indicirano pri pediatričnih bolnikih od starosti 1 meseca naprej za:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

Odmerek 250 mikrogramov palonosetrona dajemo v obliki enkratnega intravenskega bolusa približno 30 minut pred začetkom kemoterapije. Zdravilo Palonosetron Fresenius Kabi je potrebno injicirati v 30 sekundah.

Učinkovitost zdravila Palonosetron Fresenius Kabi pri preprečevanju navzeje in bruhanja, povzročenih z visoko emetogenimi kemoterapijami, se poveča, če pred kemoterapijo dodamo kortikosteroid.

Starostniki

Odmerjanja pri starejših ni potrebno prilagajati.

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 Fresenius Kabi pri otrocih, mlajših od 1 meseca, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Podatkov o uporabi zdravila Palonosetron Fresenius Kabi za preprečevanje navzeje in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, je malo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter odmerjanja ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerjanja ni potrebno prilagajati.

Za bolnike s končno ledvično odpovedjo na hemodializi ni podatkov.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je potrebno bolnike z anamnezo zaprtja ali tiste, ki so imeli subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z jemanjem palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih s konstipacijo in zaprtjem z blatom, 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 serotoninskih 5-HT₃ antagonistih je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se bo verjetno 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 popraviti pred uvedbo serotoninskih 5-HT₃ antagonistov.

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

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

To zdravilo vsebuje 4,55 mg natrija na vialo, kar je enako 0,23 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palonosetron večinoma presnavlja encim CYP2D6, nekaj pa tudi izoencima CYP3A4 in CYP1A2. Glede na *in vitro* študije, palonosetron v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira ali inducira izoencima citokrom P450.

Kemoterapevtiki

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

Metoklopramid

Klinična študija ni pokazala nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij po enkratnem intravenskem odmerku palonosetrona in peroralno danem metoklopramidu (ki je zaviralec CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnotežja.

Induktorji in zaviralci CYP2D6

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

Kortikosteroidi

Sočasna uporaba palonosetrona in kortikosteroidov je varna.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

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

Druga zdravila

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za palonosetron ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. 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 malo podatkov, pridobljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Izkušenj s palonosetronom pri nosečnicah 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 omotico, zaspanost in utrujenost, je potrebno bolnike, ki upravljajo s stroji 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 jemanju palonosetrona, glavobol (9 %) in zaprtje (5 %).

V kliničnih študijah so opažali naslednje neželene učinke, ki jih je najverjetneje mogoče pripisati jemanju palonosetrona. Te so razvrstili kot pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V študijah v obdobju trženja zdravila so poročali o zelo redkih ($< 1/10.000$) neželenih učinkih.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	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, euforia	
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	zaspanost, nespečnost, parastezije, hipersomnija, periferna senzorna nevropatija	
Očesne bolezni		draženje oči, ambliopija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		morska bolezen, tinitus	
Srčne bolezni		tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, vensko razbarvanje, razširitev ven	

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	
Bolezni prebavil	zaprtje, diareja	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 vezivnega tkiva		artralgija	
Bolezni sečil		retenca urina, glikozurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, povišana telesna temperatura, utrujenost, občutek vročine, gripi podobna bolezen	reakcija na mestu injiciranja*
Preiskave		povišane transaminaze, elektrokardiogram – podaljšan QT interval	

°Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila.

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

Pediatrična populacija

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

Organski sistem	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, dispneja, epistaksa
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, pruritus, kožna bolezen, koprivnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		povišana telesna temperatura, bolečina na mestu infuzije, reakcija na mestu infuzije, bolečina

Neželene učinke so ocenjevali 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 koristmi 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, ki je prejela najvišje odmerke, je bila pogostost neželenih učinkov podobna kot pri skupinah z drugačnim odmerjanjem. Učinkov odvisnih od odmerka niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka zdravila Palonosetron Fresenius Kabi je potrebno le podporno zdravljenje. Raziskave z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, zdravljenje z dializo najverjetneje ni učinkovito pri prevelikem odmerjanju zdravila Palonosetron Fresenius Kabi.

Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja.

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 serotoninskih 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 intravensko prvi dan kemoterapije. 67 % bolnikov je prejelo deksametazon profilaktično pred kemoterapijo.

Osrednje študije niso bile zasnovane tako, da ocenjujejo učinkovitost palonosetrona pri odloženem nastopu navzeje 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 nadzorovanih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklih, je 875 bolnikov, vključenih v tretje faze 3 preskušanj, nadaljevalo v odprti študiji varnosti in so prejeli palonosetron 750 mikrogramov še v 9 dodatnih ciklih kemoterapije. Celotna varnost je bila obdržana tekom vseh ciklov.

Preglednica 1: Odstotek bolnikov^a, ki se odzivajo 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 miligramov (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % IZ^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 odziv in le blaga navzeja)				p-vrednost^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 navzeje (Likertova lestvica)				p-vrednost^c
0-24 ur	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 ur	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 ur	45,0	36,2	8,8	NS

^a Skupina z namenom zdravljenja.

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

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

Preglednica 2: Odstotek bolnikov^a, ki se odzivajo 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 miligramov (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % IZ^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 odziv in le blaga navzeja)				p-vrednost^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 navzeje (Likertova lestvica)				p-vrednost^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 Skupina z namenom zdravljenja.

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

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

Preglednica 3: Odstotek bolnikov^a, ki se odzivajo 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 miligramov (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % IZ^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 odziv in le blaga navzeja)				p-vrednost^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 navzeje (Likertova lestvica)				p-vrednost^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 Skupina z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od – 15 % dokazuje ne-manjvrednost palonosetrona proti primerjalnemu 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 (moksifloksacin) kontroliranim preskušanju na 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 navzeje in bruhanja (CINV - Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting):

Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enkratnem odmerku 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 odzivom (opredeljen kot brez bruhanja in dodatnega zdravljenja) v prvih 24 urah po uvedbi kemoterapije. Učinkovitost po dajanju palonosetrona 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ je bila 37,1 %. Učinkovitost palonosetrona za preprečevanje navzeje in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, pri pediatričnih bolnikih z rakom, so pokazali v drugem ključnem preskušanju ne-manjvrednosti, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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, ciklofosamid (< 1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin in davnorubicin.

Dodatne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni kriterij učinkovitosti je bil popoln odziv v akutni fazi prvega cikla kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila v prvih 24 urah po začetku kemoterapije. Učinkovitost je temeljila na prikazu ne-manjvrednosti intravenskega palonosetrona v primerjavi z intravenskim ondansetronom. Kriteriji ne-manjvrednosti 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 CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR_{0-24h} med palonosetronom 20 µg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 µg/kg ne-manjvreden ondansetronu.

Medtem ko je ta študija pokazala, da je pri pediatričnih bolnikih za preprečevanje navzeje 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 navzeje in bruhanja (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Opravili so dve pediatrični preskušnji. Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enkratnem 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-manjvrednosti 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 kriterij učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje 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-manjvrednosti, ki je bila - 10 %, je bil Mantel-Haenszlov statistični ne-manjvrednostni interval zaupanja s prilagojeno stratifikacijo za razliko v primarnem kriteriju, popolnem odzivu (CR), [-10,5, 1,7 %], kar pomeni, da ne-manjvrednost 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 najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$) sta običajno v območju odmerka 0,3-90 µg/kg pri zdravih osebah in bolnikih z rakom večinoma proporcionalna odmerku.

Po intravenskem dajanju palonosetrona v odmerku 0,25 mg enkrat 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, danega 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 višja.

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 5-HT₃ palonosetrona. Študije presnove *in vitro* so pokazale, da so v presnovo palonosetrona vključeni CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2 izoencima. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med tistimi, ki bolj in manj učinkovito presnavljajo CYP2D6 substrate. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne zavira ali inducira citokrom P450 izoencimov.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 10 mikrogramov/kg [¹⁴C]-palonosetrona, se 80 % odmerka v 144 urah izloči v urin, kjer je 40 % danega odmerka palonosetrona nespremenjena učinkovina. Po enkratnem intravenskem bolusu danem zdravim preiskovancem je telesni očistek palonosetrona 173 ± 73 ml/min in ledvični očistek 53 ± 29 ml/min. Zaradi nizkega očistka in velikega volumna porazdelitve je končni razpolovni čas izločanja v plazmi približno 40 ur. Deset odstotkov bolnikov ima srednji končni razpolovni čas izločanja višji od 100 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

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

Spol

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerjanja 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 je prejela 10 µg/kg ali 20 µg/kg. Ko so odmerek povečali z 10 µg/kg na 20 µg/kg, so opazili odmerku sorazmerno povečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji palonosetrona v enkratnem odmerku 20 µg/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. Srednji razpolovni čas v vseh starostnih skupinah skupaj je bil 29,5 ure, v posameznih starostnih skupinah pa je bil po dajanju 20 µg/kg v mejah od okrog 20 do 30 ur.

Celotni telesni očistek (l/h/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 15-minutni intravenski infuziji palonosetrona s hitrostjo 20 µg/kg in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in 10 µg/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 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/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 , l/h/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 odmerkom 10 µg/kg in 20 µg/kg, popravljeni za telesno maso. Pri odraslih sta različni velikosti odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

^d V_{ss} je naveden za pediatrične bolnike z rakom, Vz pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

Okvara ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic bistveno ne vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda okvara ledvic zmanjša ledvični očistek, vendar je celotni telesni 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 telesni očistek palonosetrona. Čeprav sta končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost bila povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, 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 repolarizaciji, 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. Visoki odmerki palonosetrona (vsak odmerek 30 krat večji od človeškega terapevtskega odmerka) aplicirani dnevno v obdobju dveh let, so povzročili večje pojavljanje jetrnih tumorjev, 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 visokih uporabljenih odmerkov in nameravane uporabe zdravila Palonosetron Fresenius Kabi kot enkratne aplikacije pri ljudeh, za klinično uporabo niso pomembni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
dinatrijev edetat
natrijev citrat (E331)
citronska kislina (E330)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju vialo zdravilo uporabite takoj in vso neuporabljeno raztopino zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz stekla tipa I zaprta z zamaškom iz halobutilne gume in zapečateni z aluminijasto-plastičnim pokrovčkom, ki se odtrga.

Pakiranje: 1 ali 10 steklenih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo, vso neuporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/16/02256/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.11.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 28.05.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.03.2021