

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron STADA 250 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov 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 in ima pH 4,5–5,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palonosetron STADA je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne navzee in bruhanja, v povezavi z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka,
- preprečevanje navzee in bruhanja, v povezavi z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

Zdravilo Palonosetron STADA je indicirano pri pediatričnih bolnikih, starejših od 1 meseca, za:

- preprečevanje akutne navzee in bruhanja, v povezavi z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka in preprečevanje navzee in bruhanja, v povezavi z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Palonosetron STADA se sme uporabljati samo pred dajanjem kemoterapije. To zdravilo sme uporabljati samo zdravstveno osebje pod ustreznim medicinskim nadzorom.

Odmerjanje

Odrasli

250 mikrogramov palonosetrona dajemo v obliki enkratnega intravenskega bolusa približno 30 minut pred pričetkom kemoterapije. Zdravilo Palonosetron STADA je treba injicirati v 30 sekundah.

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

Starejši

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter odmerjanja ni treba prilagajati.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerjanja ni treba prilagajati. Za bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi ni podatkov.

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 treba bolnike z anamnezo zaprtja ali subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z uporabo palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih konstipacije in zaprtja z blatom, ki sta potrebovala hospitalizacijo.

V vseh preskušanih odmerkih palonosetron ni induciral klinično pomembnega podaljšanja QT 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 antagonistih 5-HT₃ je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih je verjetnost za razvoj podaljšanja intervala QT. To vključuje bolnike z osebno ali družinsko anamnezo podaljšanja QT, elektrolitskih motenj, kongestivnega popuščenja srca, bradikardij, 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 antagonistov 5-HT₃.

Pri uporabi antagonistov serotoninских 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 serotoninem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, značilnih za serotoninški sindrom.

Zdravilo Palonosetron STADA 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 4,65 mg natrija (manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Vendar če se uporabi največji odmerek za otroke (6 vial) je vsebnost natrija 1,2 mmol (28 mg).

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 koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja.

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

Palonosetron je varen pri sočasni uporabi s kortikosteroidi.

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 navzei, spazmolitiki in antiholinergiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za palonosetron ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic izpostavljenih zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, 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 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 treba med zdravljenjem s palonosetronom dojenje prekiniti.

Plodnost

O vplivu palonosetrona na plodnost ni podatkov.

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 ali utrujenost, je treba bolnike, ki vozijo in upravljajo stroje na te učinke opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

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

V kliničnih študijah so opažali naslednje neželene učinke, ki jih je mogoče pripisati uporabi palonosetrona. Te so razvrstili kot pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih ($< 1/10.000$) neželenih učinkih.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vrsta organskega sistema	pogosti	občasni	zelo redki ^o
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije in šok
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		hiperkaliemija, presnovne motnje, hipokalcemija, hipokaliemija, anoreksija, hiperglikemija, zmanjšanje apetita	
<i>Psihiatrične motnje</i>		anksioznost, evforično razpoloženje	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	zaspanost, nespečnost, parestezija, hipersomnija, periferna senzorna nevropatija	
<i>Očesne bolezni</i>		draženje oči, ambliopija	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		potovalna bolezen, tinitus	
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija, hipertenzija, vensko razbarvanje, razširitev ven	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kolcanje	
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, driska	dispepsija, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, napihnjenost	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in</i>		hiperbilirubinemija	

<i>žolčevodov</i>			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alergijski dermatitis, srbeč izpuščaj	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		artralgija	
<i>Bolezni sečil</i>		retenca urina, glikozurija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		astenija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, občutek vročine, gripi podobna bolezen	reakcije na mestu injiciranja*
<i>Preiskave</i>		zvišane ravni transaminaze, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu	

^oIz izkušenj po prihodu zdravila na trg.

*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 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 %.

Vrsta organskega sistema	pogosti	občasni
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica, diskinezija
<i>Srčne bolezni</i>		podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, prevodna motnja, sinusna tahikardija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kašelj, dispneja, epistaksa
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alergijski dermatitis, pruritus, kožna bolezen, koprivnica
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		zvišana 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 cikluse.

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 so uporabljali odmerke do 6 mg. V skupini z največjim odmerkom je bila pojavnost neželenih učinkov podobna pojavnosti pri drugih skupinah odmerka. Učinkov odvisnih od odmerka niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka palonosetrona je potrebno le podporno zdravljenje. Študije z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, zdravljenje z dializo najverjetneje ni učinkovito pri prevelikem odmerjanju palonosetrona.

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 1.132 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 prejemalo deksametazon profilaktično pred kemoterapijo.

Osrednje študije niso bile zasnovane tako, da bi ocenjevale učinkovitost palonosetrona pri odloženem nastopu navzee 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 preglednicah v nadaljevanju.

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

Čeprav v nadzorovanih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklikih, je 875 bolnikov, vključenih v tri preskušanja tretje faze, nadaljevalo v odprti študiji varnosti in so prejeli palonosetron 750 mikrogramov še v 9 dodatnih ciklikih 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	
	%	%	%	
Popolni odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravila)				97,5-odstotni 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 (popolni odziv in le blaga navzea)				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 navzee (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 i.v. 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	
	%	%	%	
Popolni odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravila)				97,5-odstotni 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 (popolni odziv in le blaga navzea)				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 navzee (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 i.v. 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	
	%	%	%	
Popolni odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravila)				97,5-odstotni 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 (popolni odziv in le blaga navzea)				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 navzee (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 i.v. 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) nadzorovanem 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 preiskovancih. 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 enkratnem odmerku 3 µg/kg in 10 µg/kg so raziskovali v 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 visoko ali zmerno emetogeno kemoterapijo. Pri nobeni velikosti odmerka ni bilo varnostnih pomislekov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo razmerje bolnikov s popolnim odzivom (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 37,1 %.

Učinkovitost palonosetrona za preprečevanje navzee 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 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 ciklusom 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, daktinomycin, karboplatin in davnorubicin. Dodatne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni kriterij učinkovitosti je bil popolni odziv v akutni fazi prvega ciklusa kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez dodatnega 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 zaupanja (IZ) 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 IZ (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 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 enkratnem odmerku 1 µg/kg in 3 µg/kg so primerjali v 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 let. Primarni kriterij učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez dodatnega antiemetičnega zdravila) med prvimi 24 urami po operaciji je doseglo 78,2 % bolnikov v skupini s palonosetronom in 82,7 % bolnikov v skupini z ondansetronom. Ob vnaprej določeni meji ne-manjvrednosti, ki je bila -10 %, je bil Mantel-Haenszelov 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 skupini zdravljenja ni bilo novih varnostnih pomislekov.

Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem dajanju sledi prvotnemu padcu plazemske koncentracije počasno izločanje iz telesa s srednjim končnim razpolovnim časom izločanja približno 40 ur. Srednja najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC_{0-∞}) sta običajno v območju odmerka 0,3–90 µg/kg pri zdravih preiskovancih in bolnikih 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 (± SD) zrasla za 42 ± 34 %. Po intravenskem dajanju palonosetrona 12 zdravim preiskovancem v odmerku 0,25 mg enkrat na dan 3 dni je koncentracija palonosetrona v plazmi od 1. do 3. dne povprečno (± 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 veliki meri porazdeli v telesu, 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 antagonista receptorja 5-HT₃ palonosetrona. Študije presnove *in vitro* so pokazale, da so v presnovo palonosetrona vključeni CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2 izoencimi. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med tistimi, ki slabo in tistimi, ki dobro presnavljajo CYP2D6 substrate. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne zavira ali inducira izoencimov citokrom P450.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 10 mikrogramov/kg [¹⁴C]-palonosetrona, se 80 % odmerka v 144 urah izloči v urinu, kjer je 40 % danega odmerka palonosetrona aktivna nespremenjena učinkovina. Po enkratnem intravenskem bolusu danem zdravim preiskovancem je 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 večji od 100 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Starost ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerjanja pri starejših bolnikih ni treba prilagajati.

Spol

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerjanja glede na spol bolnika ni treba 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 odmerek povečali z 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, so opazili odmerku sorazmerno zvišanje 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 spremenljive, so se pa nagibale k temu, da bi bile nižje 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 preiskovancih. V volumnu porazdelitve, izraženem v l/kg, ni očitnih razlik.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih z rakom po intravenski infuziji palonosetrona s hitrostjo 20 µg/kg v času 15 min 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 odmerkoma 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, V_z pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

Ledvična okvara

Blaga do zmerna ledvična okvara bistveno ne vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda ledvična okvara zniža ledvični očistek, vendar je celotni očistek pri teh bolnikih podoben zdravim preiskovancem. Odmerjanja pri bolnikih z ledvično insuficienco ni treba prilagajati. Za bolnike na hemodializi ni farmakokinetičnih podatkov.

Jetrna okvara

Jetrna okvara v primerjavi z zdravimi preiskovanci ne vpliva pomembno na celotni očistek palonosetrona. Čeprav sta končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost povečana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, odmerka ni treba zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Neklinične študije kažejo na to, da palonosetron lahko blokira ionske kanalčke udeležene pri ventrikularni depolarizaciji 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/ploda, 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) danih dnevno v obdobju dveh let, so povzročili povečano 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 velikih uporabljenih odmerkov in nameravane uporabe zdravila Palonosetron STADA kot enkratne aplikacije pri ljudeh, niso pomembni za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
dinatrijev edetat
natrijev citrat (E331)
citronska kislina monohidrat (E330)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I s sivim zamaškom iz klorobutilne/butilne gume (obložen s floropolimerom) in aluminijastim pokrovčkom s plastičnim polipropilenskim diskom.

Na voljo je pakiranje z 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati. Uporabi se lahko le bistro, brezbarvno raztopino brez delcev.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/16/02255/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.11.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 18.01.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.10.2020