

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Palonosetron Fresenius Kabi 250 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu (ako chlorid).

Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (ako chlorid).

Pomocná látka (excipient) so známymi účinkami

Tento liek obsahuje 0,2 mmol sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok, bez viditeľných pevných častíc.

pH	4,7 – 5,3
Osmolalita	270 – 330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palonosetron Fresenius Kabi je indikovaný dospelým na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania, ktoré sú spojené s vysoko emetogénnou chemoterapiou
- prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou

Palonosetron Fresenius Kabi je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 1 mesiac a starších na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou a prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Palonosetron Fresenius Kabi sa má používať len pred podaním chemoterapie. Tento liek má podávať len zdravotnícky pracovník pod príslušným odborným dohľadom.

Dávkovanie

Dospelí

Jednorazová dávka 250 mikrogramov palonosetrónu sa podáva ako intravenózný bolus približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie. Dávka Palonosetronu Fresenius Kabi sa musí podať v priebehu 30 sekúnd.

Účinnosť Palonosetronu Fresenius Kabi v prevencii nauzey a vracania vyvolaných vysoko emetogénnou chemoterapiou môže byť zvýšený podaním kortikosteroidov pred začiatkom chemoterapie.

Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov):

20 mikrogramov/kg (maximálna celková dávka nemá prekročiť 1 500 mikrogramov) palonosetrónu podávaných v jednorazovej 15 minútovej intravenózne infúzii, ktorá sa má podať približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie.

Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. K dispozícii sú obmedzené údaje o užívaní palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania u detí vo veku do 2 rokov.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie je nutná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná. Nie sú známe údaje o pacientoch s konečným štádiom zlyhania obličiek podstupujúcich hemodialýzu.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom. Preto pacienti, ktorí mali v minulosti zápchu alebo príznaky subakútnej črevnej obštrukcie musia byť sledovaní po podaní palonosetrónu. V spojitosti s používaním/aplikovaním/podávaním 750 mikrogramov palonosetrónu boli zaznamenané dva prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Pri všetkých testovaných dávkach nevyvolal palonosetrón klinicky významné predĺženie QTc intervalu. U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnila špecifická QT/QTc štúdia na zistenie rozhodujúcich údajov, ktoré preukazujú vplyv palonosetrónu na QT/QTc (pozri časť 5.1).

Rovnako, ako aj v prípade iných 5-HT₃ antagonistov, sa musí postupovať opatrne pri používaní palonosetrónu u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu. Medzi ohrozených pacientov (predĺženie QT intervalu) patria pacienti s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami, poruchami prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia by mali byť upravené pred podaním 5-HT₃ antagonistu.

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu

(SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými sérotonínovému syndrómu je odporúčané vhodné pozorovanie.

Palonosetron Fresenius Kabi sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania v dňoch nasledujúcich po chemoterapii, ak nesúvisia s podávaním inej chemoterapie.

Tento liek obsahuje 4,55 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Palonosetrón je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP2D6, v menšej miere aj izoenzýmami CYP3A4 a CYP1A2. Na základe in vitro štúdií palonosetrón v klinicky účinných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje cytochróm P450.

Chemoterapeutiká

V predklinických štúdiách palonosetrón neinhiboval protinádorovú aktivitu piatich testovaných chemoterapeutík (cisplatina, cyklofosamid, cytarabín, doxorubicín a mitomycín C).

Metoklopramid

V klinickej štúdií sa nepreukázala žiadna významná farmakokinetická interakcia medzi jednorázovou intravenóznou dávkou palonosetrónu a ustálenou koncentráciou perorálne podávaného metoklopramidu, ktorý je inhibítorom CYP2D6.

Induktory a inhibítory CYP2D6

Vo farmakokinetickej analýze populácie sa nepreukázal významný účinok na klírens palonosetrónu, ak bol podaný spolu s induktormi CYP2D6 (dexametazón a rifampicín) a inhibítormi CYP2D6 (vrátane amiodarónu, celekoxibu, chlórpromazínu, cimetidínu, doxorubicínu, fluoxetínu, haloperidolu, paroxetínu, chinidínu, ranitidínu, ritonaviru, sertralínu či terbinafínu).

Kortikosteroidy

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s kortikosteroidmi.

Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT₃ antagonistov a iných sérotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI).

Iné lieky

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s analgetikami, antiemetikami/ liekmi proti nauzei, antispazmolytikami a anticholinergikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách, ktorým bol podávaný palonosetrón. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o prestupe placentou (pozri časť 5.3).

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním palonosetrónu u ľudí počas gravidity. Z tohto dôvodu gravidné ženy nesmú palonosetrón používať, pokiaľ to ich lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Keďže nie sú známe údaje o vylučovaní palonosetrónu do materského mlieka, musí sa dojčenie počas liečby prerušiť.

Fertilita

Žiadne údaje týkajúce sa účinku palonosetrónu na fertilitu nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže palonosetrón môže vyvolať závraty, ospalosť alebo únavu, pacient musí byť na tieto účinky upozornený, ak vedie vozidlá alebo obsluhuje stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách u dospelých s dávkou 250 mikrogramov (celkom 633 pacientov) boli najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami, ktoré možno prinajmenšom pripísať používaniu Palonosetron Fresenius Kabi, bolesti hlavy (9 %) a zápcha (5 %).

V klinických štúdiách boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie (NR), ktoré možno považovať za prípadne alebo pravdepodobne spojené s používaním palonosetrónu. Tieto boli klasifikované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) nežiaduce reakcie boli hlásené na základe postmarketingových skúseností.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie, uvedené nižšie, zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté NR ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté NR ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé NR^o ($< 1/10\,000$)
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita, anafylaxia, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie a šok
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyperkaliémia, metabolické poruchy, hypokaliémia, hypokaliémia, anorexia, hyperglykémia, zníženie chuti do jedla	
Psychické poruchy		Úzkosť, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy závraty	Ospalosť, nespavosť, parestézia, nadmerná spavosť, periférna senzorická neuropatia	
Poruchy oka		Podráždenie očí, amblyopia	
Poruchy ucha a labyrintu		Kinetóza, tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia, bradykardia, extrasystoly, myokardinálna ischémia, sínusová tachykardia, sínusová arytmia, supraventrikulárne extrasystoly	

Trieda orgánových systémov	Časté NR ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté NR ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé NR^o ($< 1/10,000$)
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia, zmena farby, rozšírenie žíl	
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína		Čkanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha hnačka	Dyspepsia, bolesti brucha, bolesti v hornej časti brucha, sucho v ústach, plynatosť	
Poruchy pečene a žľových ciest		Hyperbilirubinémia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbivá vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesti kĺbov	
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču, glykozúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Astémia, pyrexia, únava, pocit tepla, chrípke podobné ochorenie	Reakcie v mieste podania*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené transaminázy-, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	

^o Z postmarketingových skúseností.

* Zahŕňajú nasledovné: pálenie, stvrdnutie, nepríjemné pocity a bolesť.

Pediatrická populácia

V pediatrických klinických štúdiách na prevenciu nauzey a vracania vyvolaných stredne alebo vysoko emetogennou chemoterapiou, 402 pacientov dostávalo jednorazovú dávku palonosetrónu (3, 10 alebo 20 mikrogramov/kg). Boli hlásené nasledujúce časté alebo menej časté nežiaduce reakcie palonosetrónu, žiadna z nich nebola hlásená s frekvenciou $> 1\%$.

Trieda orgánových systémov	Časté NR ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Menej časté NR ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$)
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závraty, dyskinéza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, poruchy vedenia, sínusová tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe, epistaxa
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbenie, ochorenia kože, urticaria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, bolesť v mieste infúzie, reakcia v mieste infúzie, bolesť

Nežiaduce účinky boli vyhodnotené u pediatrických pacientov užívajúcich palonosetrón až do 4 cyklov chemoterapie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u dospelých boli použité dávky do 6 mg. Skupina používajúca najvyššiu dávku vykázala podobný rozsah nežiaducich účinkov v porovnaní so skupinami používajúcimi iné dávky a neboli pozorované žiadne reakcie závislé na dávke. Nepravdepodobný prípad predávkovania s Palonosetron Fresenius Kabi je nutné riešiť podpornou starostlivosťou. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili, ale kvôli vysokému distribučnému objemu nie je pravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania Palonosetron Fresenius Kabi.

Pediatrická populácia

V pediatrických klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonisty sérotonínu (5HT3).
ATC kód: A04AA05.

Palonosetrón je selektívny vysokoafinitný antagonista 5HT3 receptora.

V dvoch randomizovaných, dvojito-zaslepených štúdiách, s celkovým počtom 1132 pacientov, ktorí dostali mierne emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu ≤ 50 mg/m², karboplatinu, cyklofosfamid $\leq 1\,500$ mg/m² a doxorubicín > 25 mg/m², bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnávané s podaním 32 mg ondasetrónu (eliminačný polčas 4 hodiny) alebo 100 mg dolasetrónu (eliminačný polčas 7,3 hodín) podanými intravenózne v deň 1, bez podania dexametazónu.

V randomizovanej dvojito-zaslepenej štúdii s celkovým počtom 667 pacientov, ktorí dostali vysoko emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu ≥ 60 mg/m², cyklofosfamid $>1\,500$ mg/m² a dakarbazín, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnávané s podaním 32 mg ondasetrónu podaného intravenózne v deň 1. Dexametazón bol profylakticky podaný 67 % pacientom pred začatím chemoterapie.

Pivotné štúdie neboli navrhnuté tak, aby preukázali účinnosť palonosetrónu v prípadoch oneskoreného nástupu nauzey a vracania. Antiemetická aktivita bola sledovaná počas 0 – 24 hod., 24 – 120 hod., a 0 – 120 hod.. Výsledky štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou a štúdie s vysoko emetogénnou chemoterapiou sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách.

Palonosetrón nevykazoval inferioritu pri porovnaní s porovnávaným liekmi v akútnej fáze vracania u stredne a vysoko emetogénneho súboru.

Aj keď v kontrolovaných klinických štúdiách nebola preukázaná porovnávaná účinnosť palonosetrónu vo viacerých cykloch chemoterapie, 875 pacientov zaradených vo fáze 3 troch štúdií pokračovalo v

otvorenej štúdií bezpečnosti a bolo liečených 750 mikrogramami palonosetrónu až do ďalších deviatich cyklov chemoterapie. Celková bezpečnosť bola udržiavaná počas všetkých cyklov.

Tabuľka 1: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n = 189)	Ondansetrón 32 miligramov (n = 185)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % IS^b
0 – 24 hodín	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 hodín	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 hodín	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	76,2	65,4	10,8	neuvádza sa
24 – 120 hodín	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 hodín	63,0	44,9	18,1	0,001
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	60,3	56,8	3,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	51,9	39,5	12,4	neuvádza sa
0 – 120 hodín	45,0	36,2	8,8	neuvádza sa

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort).

^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než -15% demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liekom.

^c Chi-kvadrát test. Hranica významnosti je $\alpha=0,05$.

Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s dolasetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n = 185)	Dolasetrón 100 milligramov (n = 191)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % IS^b
0 – 24 hodín	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 hodín	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 hodín	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	57,1	47,6	9,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 hodín	41,8	30,9	10,9	0,027
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	48,7	41,4	7,3	neuvádza sa
24 – 120 hodín	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 hodín	33,9	22,5	11,4	0,014

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort).^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než -15% demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liekom.^c Chi-kvadrát test. Hranica významnosti je $\alpha=0,05$.

Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu s vysoko emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n = 223)	Ondansetrón 32 miligramov (n = 221)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % IS^b
0 – 24 hodín	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 hodín	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 hodín	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Úplná kontrola (úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 hodín	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 hodín	37,7	29,0	8,7	NS
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	53,8	49,3	4,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	35,4	32,1	3,3	neuvádza sa
0 – 120 hodín	33,6	32,1	1,5	neuvádza sa

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort).

^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než -15% demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liekom.

^c Chi-kvadrát test. Hranica významnosti je $\alpha=0,05$.

Účinok palonosetrónu na krvný tlak, srdcový rytmus a parametre EKG, vrátane QTc, bol podobný ako u ondansetrónu a dolasetrónu v CINV klinických štúdiách. V predklinických štúdiách vykazoval palonosetrón schopnosť blokovat' iónové kanály, ktoré sa zúčastňujú ventrikulárnej depolarizácie a repolarizácie a schopnosť predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Účinok palonosetrónu na QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, paralelnej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej štúdiu u dospelých mužov a žien. Cieľom bolo zhodnotiť EKG účinky intravenózne podávaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 0,25; 0,75 alebo 2,25 mg 221 zdravým jedincami. Štúdia nepreukázala žiadny účinok na trvanie QT/QTc intervalu, rovnako ako na žiadny iný EKG interval v dávkach až do 2,25 mg. Štúdie nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny na srdcový rytmus, atrioventrikulárne (AV) vedenie a repolarizáciu srdca.

Pediatrická populácia

Prevenia nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting - CINV):

Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu podávaného i.v. v jednorazových dávkach 3 µg/kg a 10 µg/kg sa skúmali v prvej klinickej štúdiu u 72 pacientov v týchto vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (12 pacientov), 2 až 11 rokov (31 pacientov) a 12 až 17 rokov (29 pacientov), ktorí dostávali vysoko alebo stredne emetogénnu chemoterapiu. Pri žiadnej dávkovej hladine sa nezvýšili obavy o bezpečnosť. Primárnym parametrom účinnosti bol podiel pacientov s úplnou odpoveďou (complete response - CR, definovaná ako žiadna emetogénna epizóda a žiadna záchranná medikácia) počas prvých 24 hodín po začatí podávania chemoterapie. Účinnosť po podaní 10 µg/kg palonosetrónu bola 54,1 % v porovnaní s účinnosťou 37,1 % po podaní 3 µg/kg palonosetrónu.

Účinnosť palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením bola preukázaná v druhej neinferiórnej pivotnej klinickej štúdií porovnávajúcej jednorazovú intravenóznú infúziu palonosetrónu s i.v. liečbou ondansetrónom. Celkovo 493 pediatrických pacientov, vo veku 64 dní až 16,9 rokov, ktorí dostávali stredne (69,2 %) alebo vysoko emetogénnu chemoterapiu (30,8 %), bolo liečených palonosetrónom 10 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetrónom 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) alebo ondansetrónom (3 x 0,15 mg/kg, maximálna celková dávka 32 mg) 30 minút pred začiatkom emetogénnej chemoterapie počas cyklu 1. V rámci všetkých liečebných skupín, väčšina pacientov nepodstupovala chemoterapiu prvý krát (78,5%). Podávaná emetogénna chemoterapia zahŕňala doxorubicín, cyklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycín, karboplatinu a daunorubicín.

Adjuvantné kortikosteroidy, vrátane dexametazónu, boli podávané spolu s chemoterapiou u 55% pacientov. Primárnym parametrom účinnosti bola úplná odpoveď (Complete Response - CR) v akútnej fáze prvého cyklu chemoterapie, definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadna medikácia počas prvých 24 hodín po začatí chemoterapie. Pre účinnosť palonosetrónu bolo rozhodujúce preukázať neinferioritu intravenózneho palonosetrónu v porovnaní s intravenóznym ondansetrónom.

Kritériá neinferiority boli splnené, ak dolná hranica intervalu spoľahlivosti 97,5%, pre rozdiel v mierach úplnej odpovede intravenózneho palonosetrónu mínus intravenózneho ondansetrónu, bola väčšia ako -15%.

V skupine s palonosetrónom 10 µg/kg, 20 µg/kg a v skupine s ondansetrónom bol podiel pacientov s CR0-24h 54,2%, 59,4% a 58,6%.

Keďže interval spoľahlivosti 97,5 % (vrstvou upravený Mantel-Haenszel test) rozdielu v CR0-24h medzi palonosetrónom 20 µg/kg a ondansetrónom bol [-11,7 %, 12,4 %], dávka palonosetrónu 20 µg/kg preukázala neinferioritu voči ondansetrónu.

Aj keď táto štúdia preukázala, že v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou, pediatrickí pacienti vyžadujú vyššiu dávku palonosetrónu ako dospelí, bezpečnostný profil je konzistentný, s bezpečnostným profilom, ktorý bol stanovený u dospelých (pozri časť 4.8).

Farmakokinetické informácie sú uvedené v časti 5.2.

Prevencia pooperačnej nauzey a vracania (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Boli vykonané dve pediatrické klinické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 1 µg/kg a 3 µg/kg sa porovnávali v prvej pediatrickej klinickej štúdií u 150 pacientov v týchto vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (7 pacientov), 2 až 11 rokov (96 pacientov) a 12 až 16 rokov (47 pacientov), ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok. Ani v jednej liečebnej skupine sa nezvýšili obavy o bezpečnosť. Podiel pacientov bez emézy počas 0-72 hodín po operácii bol podobný po podaní 1 µg/kg palonosetrónu alebo po podaní 3 µg/kg (88% oproti 84%).

Druhá pediatrická klinická štúdia bola multicentrická, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, randomizovaná, s paralelnými skupinami, aktívne kontrolovaná, jednodávková neinferiórna štúdia, porovnávajúca i.v. palonosetrón (1 µg/kg, maximum 0,075 µg/kg) s i.v. ondansetrónom. Na štúdií sa zúčastnilo celkovo 670 pediatrických chirurgických pacientov, vo veku od 30 dní do 16,9 rokov. Primárny parameter účinnosti, úplná odpoveď (CR – complete response) definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadna antiemetická záchranná medikácia, bol počas prvých 24 hodín po operácii dosiahnutý u 78,2% pacientov v skupine s palonosetrónom a u 82,7% v skupine s ondansetrónom. Vzhľadom na vopred stanovenú hranicu neinferiority – 10 %, vrstvou upravený Mantel-Haenszel interval spoľahlivosti štatistickej neinferiority pre rozdiel v primárnom parametri účinnosti, celkovej odpovedi (CR), bol [-10,5; 1,7%], preto neinferiorita nebola potvrdená. Ani v jednej liečebnej skupine sa nezvýšili nové obavy o bezpečnosť.

O spôsobe podania pre pediatrických pacientov pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní nastáva počiatočný pokles plazmatickej koncentrácie, ktorý je nasledovaný pomalou elimináciou z tela s priemerným terminálnym eliminačným polčasom približne 40 hodín. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou vyjadrujúcou závislosť koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) sú spravidla úmerné dávke v rozsahu 0,3-90 $\mu\text{g/kg}$ u zdravých ľudí a u pacientov s nádorovým ochorením.

Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát každý druhý deň počas 3 dávok u 11 pacientov s testikulárnym karcinómom bolo priemerné ($\pm$ SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie od 1. dňa do 5. dňa 42 ± 34 %. Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 dní u 12 zdravých jedincov bolo priemerné ($\pm$ SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie palonosetrónu od 1. dňa do 3. dňa 110 ± 45 %.

Farmakokinetické simulácie ukazujú, že celková expozícia ($AUC_{-\infty}$) pri intravenóznom podaní 0,25 mg intravenózne podaného palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní bola podobná ako po jednorazovom intravenóznom podaní dávky 0,75 mg, C_{max} v prípade jednorazovej dávky 0,75 mg bolo vyššie.

Distribúcia

Pri odporúčanej dávke, je palonosetrón široko distribuovaný do tela s distribučným objemom približne 6,9 až 7,9 l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Palonosetrón je eliminovaný dvomi spôsobmi, asi 40 % sa eliminuje obličkami a približne 50 % sa metabolizuje, tak že vznikajú 2 primárne metabolity, ktoré majú menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie preukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzýmy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6. Palonosetrón neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy cytochrómu v klinicky významných koncentráciach.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 10 mikrogramov/kg [¹⁴C]-palonosetrónu sa približne 80 % dávky vylúčilo do moču počas 144 hodín, pričom z toho približne 40 % predstavovalo nezmenené liečivo palonosetrón. Po podaní jednorazového intravenózneho bolusu zdravým jedincom bol celkový telesný klírens palonosetrónu 173 ± 73 ml/min a renálny klírens 53 ± 29 ml/min. Nízky celkový telesný klírens a veľký distribučný objem viedli k terminálnemu eliminačnému polčas v plazme asi 40 hodín. U desiatich percent pacientov je priemerný terminálny eliminačný polčas viac ako 100 hodín.

Farmakokinetika v špecifických populáciách

Starší pacienti

Vek nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky u starších pacientov nie je nutná.

Pohlavie

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky s ohľadom na pohlavie nie je nutná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje jednorazovej i.v. dávky palonosetrónu boli získané z podskupiny pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (n=280), ktorí dostávali dávku 10 $\mu\text{g/kg}$ alebo 20 $\mu\text{g/kg}$ palonosetrónu. Ak bola dávka zvýšená z 10 $\mu\text{g/kg}$ na 20 $\mu\text{g/kg}$, bolo pozorované dávke proporcionálne zvýšenie priemernej hodnoty AUC. Po jednorazovej intravenóznej infúzii palonosetrónu 20 $\mu\text{g/kg}$ boli maximálne plazmatické koncentrácie (CT) hlásené na konci 15 –

minútovej infúzie veľmi variabilné vo všetkých vekových skupinách a mali tendenciu byť nižšie u pacientov vo veku < 6 rokov ako u starších pediatrických pacientov. Po podaní 20 µg/kg bol medián polčasu 29,5 hodín vo všetkých vekových skupinách a polčas bol v rozmedzí od 20 do 30 hodín.

Celkový telesný klírens (l/h/kg) u pacientov vo veku od 12 do 17 rokov bol podobný ako u zdravých dospelých osôb. Neexistujú žiadne zjavné rozdiely v objeme distribúcie, ak je celkový telesný klírens vyjadrený ako l/kg.

Tabuľka 4. Farmakokinetické parametre u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením po intravenózne infúzii palonosetrónu 20 µg/kg počas 15 minút a u dospelých pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich dávku 3 a 10 µg/kg palonosetrónu ako intravenózne bolus.

	Pediatrický pacienti s nádorovým ochorením ^a				Dospelí pacienti s nádorovým ochorením ^b	
	<2 roky	2 až <6 rokov	6 až <12 rokov	12 až <17 rokov	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} , hodiny	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
Klírens ^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)
Distribučný objem ^{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 PK parametre vyjadrené ako geometrický priemer (CV), s výnimkou T_{1/2}, ktorý je mediánovou hodnotou.

b PK parametre vyjadrené ako aritmetický priemer (SD)

c Klírens a distribučný objem u pediatrických pacientov boli vypočítané s ohľadom na hmotnosť z oboch 10 µg/kg a 20 µg/kg dávkových skupín spolu. U dospelých sú rôzne úrovne dávky uvedené v názve stĺpca.

d V_{ss} je hlásená u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením, zatiaľ čo V_z je hlásená u dospelých pacientov s nádorovým ochorením.

Porucha funkcie obličiek

Mierna až stredná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažné poškodenie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu v porovnaní so zdravými jedincami. Aj keď u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto zistenia dôvodom pre zníženie dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách sa pozorovali účinky iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Predklinické štúdie preukázali, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovat' iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej de- a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6).

Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 30 násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a Palonosetron Fresenius Kabi je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto zistenia sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Edetan disodný
Citrónan sodný (E331)
Kyselina citrónová (E330)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení injekčnej liekovky ihneď spotrebujte a nepoužitý roztok zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s halobutylovou silikónovanou gumovou zátkou a odnímateľným uzáverom z hliníku a plastu.

Dostupné v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s objemom 5 ml roztoku alebo 10 injekčných liekoviek s objemom 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Na jedno použitie, nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0477/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. november 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021