

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

FERANT 250 mikrogramov injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu (vo forme hydrochloridu).  
Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (vo forme hydrochloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 0,20 mmol (4,65 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný roztok s pH 4,5 – 6,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

FERANT je indikovaný u dospelých na:

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

FERANT je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a starších na:

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

250 mikrogramov palonosetrónu sa podáva jednorazovo intravenózne ako bolus približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie. FERANT sa má podať v priebehu 30 sekúnd.

Účinok lieku FERANT v prevencii nauzey a vracania indukovaných vysoko emetogénnou chemoterapiou môže byť zvýšený podaním kortikosteroidov pred začiatkom chemoterapie.

##### *Starší pacienti*

Úprava dávky pre starších pacientov nie je potrebná.

#### *Pediatrická populácia*

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

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

Bezpečnosť a účinnosť lieku FERANT u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní lieku FERANT 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 potrebná.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov v konečnom štádiu 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**

Keďže palonosetrón môže predĺžiť dobu prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie musia byť po jeho podaní sledovaní. V spojitosti s používaním 750 mikrogramov palonosetrónu boli zaznamenané dva prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Palonosetrón neindukoval pri žiadnej z testovaných dávok klinicky významné predĺženie QTc intervalu. U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnila podrobná špecifická QT/QTc štúdia na zistenie definitívnych údajov, ktoré preukazujú účinok palonosetrónu na QT/QTc (pozri časť 5.1).

Avšak, ako aj v prípade iných 5-HT<sub>3</sub> antagonistov, sa musí pri používaní palonosetrónu u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, postupovať opatrne. Toto sa týka pacientov 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 majú byť upravené pred podaním 5-HT<sub>3</sub> antagonistu.

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT<sub>3</sub> antagonistov buď samostatne, alebo v kombinácii s inými serotonergnými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI).

U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu sa odporúča vhodné pozorovanie. FERANT sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania v nasledujúcich dňoch po chemoterapii, ak nesúvisí s podaním inej chemoterapie.

Tento liek obsahuje 0,20 mmol sodíka v jednej ampulke (až 1,2 mmol pre najvyššiu dávku). To je potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Palonosetrón je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP2D6, v menšej miere aj izoenzýmami CYP3A4 a CYP1A2. V štúdiách *in vitro* bolo zistené, že palonosetrón v klinicky účinných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje cytochróm P450.

#### Chemoterapeutiká

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

#### Metoklopramid

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

#### Induktory a inhibitory 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 (amiodarón, celecoxib, chlórpromazín, cimetidín, doxorubicín, fluoxetín, haloperidol, paroxetín, chinidín, ranitidín, ritonavir, sertralín či terbinafín).

#### Kortikosteroidy

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s kortikosteroidmi.

#### Serotonergné lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT<sub>3</sub> antagonistov a iných serotonergných liekov (vrátane SSRI a SNRI).

#### Iné lieky

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku palonosetrónu. 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 lekár nepovažuje za nevyhnutné.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku palonosetrónu na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie 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, pacienti musia dbať na zvýšenú opatrnosť, ak vedú vozidlá alebo obsluhujú stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

V klinických štúdiách boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky (NÚ), ktoré možno alebo pravdepodobne súviseli 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 účinky boli hlásené na základe postmarketingových skúseností.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v tabuľke nižšie podľa klesajúcej závažnosti.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/100</math> až &lt; 1/10)</b> | <b>Menej časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</b>                                                                   | <b>Veľmi zriedkavé NÚ<sup>o</sup><br/>(&lt; 1/10 000)</b>                |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitného systému                                 |                                                            |                                                                                                                                        | Hypersenzitivita, anafylaxia, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie a šok |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               |                                                            | Hyperkaliémia, metabolické poruchy, hypokalciémia, hypokaliémia, anorexia, hyperglykémia, zníženie chuti do jedla                      |                                                                          |
| Psychické poruchy                                          |                                                            | Úzkosť, euforická nálada                                                                                                               |                                                                          |
| Poruchy nervového systému                                  | Bolesť 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, myokardiálna ischemia, sínusová tachykardia, sínusová arytmia, supraventrikulárne extrasystoly |                                                                          |
| Poruchy ciev                                               |                                                            | Hypotenzia, hypertenzia, zmena farby a rozšírenie žíl                                                                                  |                                                                          |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            |                                                            | Čkanie                                                                                                                                 |                                                                          |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Zápcha, hnačka                                             | Dyspepsia, bolesti brucha a nadbruška, suchosť úst, plynatosť                                                                          |                                                                          |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |                                                            | Hyperbilirubinémia                                                                                                                     |                                                                          |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                                                            | Alergická dermatitída, svrbíaca vyrážka                                                                                                |                                                                          |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                                                            | Artralgia                                                                                                                              |                                                                          |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |                                                            | Retencia moču, glykozúria                                                                                                              |                                                                          |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>          | <b>Časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Menej časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Veľmi zriedkavé NÚ<sup>o</sup><br/>(<math>&lt; 1/10\,000</math>)</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |                                                                         | Asténia, pyrexia, únava, pocit tepla, chrípke podobné ochorenie                   | Reakcie v mieste vpichu*                                                |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia           |                                                                         | Zvýšené hladiny transamináz, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme        |                                                                         |

<sup>o</sup> Z postmarketingových skúseností.

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

#### Pediatrická populácia

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

| <b>Trieda orgánových systémov</b>               | <b>Časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Menej časté NÚ<br/>(<math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>    |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                       | Bolesť 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, poruchy kože, urtikária                             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania      |                                                                         | Pyrexia, bolesť v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu, bolesť                     |

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### **Príznaky**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u dospelých boli použité dávky do 6 mg. Skupina s najvyššou podávanou dávkou vykazovala podobný rozsah nežiaducich účinkov ako skupiny s inými podávanými dávkami a neboli pozorované žiadne reakcie závislé na dávke.

### **Liečba**

Nepravdepodobný prípad predávkovania liekom FERANT je nutné riešiť podpornou liečbou.

Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili, avšak kvôli veľkému distribučnému objemu nie je pravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania liekom FERANT.

#### 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 (5-HT<sub>3</sub>)  
ATC kód A04AA05.

Palonosetrón je selektívny vysokoafinitný antagonista 5-HT<sub>3</sub> receptora.

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách, s celkovým počtom 1 132 pacientov, ktorí dostali stredne emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatinu, cyklofosfamid  $\leq 1\,500$  mg/m<sup>2</sup> a doxorubicín  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnávané s 32 mg ondansetrónu (polčas 4 hodiny) alebo 100 mg dolasetrónu (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  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid  $> 1\,500$  mg/m<sup>2</sup> a dakarbazín, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnávané s 32 mg ondansetrónu podaného intravenózne v Deň 1. Dexametazón bol profylakticky podaný 67 % pacientom pred začatím chemoterapie.

Pivotné štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili účinnosť palonosetrónu v prípadoch oneskoreného nástupu nauzey a vracania. Antiemetická aktivita bola pozorovaná počas 0 – 24 hodín, 24 – 120 hodín a 0 – 120 hodín. Výsledky štúdií so stredne emetogénnou chemoterapiou a štúdií s vysoko emetogénnou chemoterapiou sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách.

Palonosetrón nevykazoval non-inferioritu oproti porovnávaným liečivám v akútnej fáze vracania u stredne i vysoko emetogénneho súboru.

Aj keď v kontrolovaných klinických štúdiách nebola preukázaná porovnateľná účinnosť palonosetrónu vo viacnásobných cykloch chemoterapie, 875 pacientov zaradených v troch štúdiách fázy 3 pokračovalo v otvorenej štúdii bezpečnosti a bolo liečených 750 mikrogramami palonosetrónu až do ďalších deviatich cyklov chemoterapie. Celková bezpečnosť bola zachovávaná počas všetkých cyklov.

**Tabuľka 1: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdii so stredne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom**

|                                                                               | Palonosetrón<br>250 mikrogramov<br>(n=189) | Ondansetrón<br>32 miligramov<br>(n=185) | Rozdiel |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|------------------------------|
|                                                                               | %                                          | %                                       | %       |                              |
| <b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b> |                                            |                                         |         | <b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]              |
| <b>Úplná kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>            |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 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                        |
| <b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>                                     |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 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                  |

<sup>a</sup> Skupina pacientov so zámerom liečby (Intent-to-treat cohort)

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať non-inferioritu. Spodná hranica vyššia než -15 % demonštruje non-inferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liečivom.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test (Chi-square test). Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .

**Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu so stredne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s dolasetrónom**

|                                                                               | Palonosetrón<br>250 mikrogramov<br>(n=189) | Dolasetrón<br>100 miligramov<br>(n=191) | Rozdiel |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|------------------------------|
|                                                                               | %                                          | %                                       | %       |                              |
| <b>Úplná odpoveď na liečbu (žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b> |                                            |                                         |         | <b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]              |
| <b>Úplná kontrola (úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>            |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 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                        |
| <b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>                                     |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 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                        |

<sup>a</sup> Skupina pacientov so zámerom liečby

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom ukázať non-inferioritu. Spodná hranica vyššia než –15 % demonštruje non-inferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liečivom.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .

**Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu s vysoko emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom.**

|                                                                               | Palonosetrón<br>250 mikrogramov<br>(n=223) | Ondansetrón<br>32 miligramov<br>(n=221) | Rozdiel |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|------------------------------|
|                                                                               | %                                          | %                                       | %       |                              |
| <b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b> |                                            |                                         |         | <b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]             |
| <b>Úplná kontrola (úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>            |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 hodín                                                                  | 56,5                                       | 51,6                                    | 4,9     | neuvádza sa                  |
| 24 – 120 hodín                                                                | 40,8                                       | 35,3                                    | 5,5     | neuvádza sa                  |
| 0 – 120 hodín                                                                 | 37,7                                       | 29,0                                    | 8,7     | neuvádza sa                  |
| <b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>                                     |                                            |                                         |         | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 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                  |

<sup>a</sup> Skupina pacientov so zámerom liečby

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom ukázať non-inferioritu. Spodná hranica vyššia než –15 % demonštruje non-inferioritu medzi palonosetrónom a porovnávaným liečivom.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .

Účinok palonosetrónu na krvný tlak, srdcový rytmus a parametre EKG vrátane QTc, boli porovnateľné s ondansetrónom a dolasetrónom 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 štúdii u dospelých mužov a žien. Cieľom bolo zhodnotiť EKG účinky intravenózne podaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 0,25 mg, 0,75 mg alebo 2,25 mg u 221 zdravých jedincov. Štúdia nepreukázala žiadny účinok na trvanie QT/QTc intervalu, rovnako ako na žiadny iný EKG interval v dávkach až do 2,25 mg. sa Nepreukázali sa žiadne klinicky významné zmeny na srdcový rytmus, atrioventrikulárne (AV) vedenie a repolarizáciu srdca.

## **Pediatrická populácia**

### Prevenca nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (CINV)

Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 3 µg/kg a 10 µg/kg sa skúmali v prvej klinickej štúdii u 72 pacientov v nasledujúcich 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 nezväčšili obavy o bezpečnosť. Primárnou premennou 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 37,1 % pri 3 µg/kg palonosetrónu.

Účinnosť palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením bola preukázaná v druhej non-inferioritnej pivothnej klinickej štúdii porovnávajúcej jednorazovú intravenóznú infúziu palonosetrónu verzus i.v. ondansetrónový režim. Celkovo 493 pediatrických pacientov vo veku 64 dní až 16,9 rokov, dostávajúcich stredne (69,2 %) až 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 (78,5 %) väčšina pacientov nepodstupovala chemoterapiu prvýkrát. Podávaná emetogénna chemoterapia zahŕňala doxorubicín, cyklofosfamid (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycín, karboplatinu a daunorubicín. Adjuvantné kortikosteroidy, vrátane dexametazónu, boli podávané spolu s chemoterapiou u 55 % pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola úplná odpoveď (CR) v akútnej fáze prvého cyklu chemoterapie, definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadna záchranná medikácia počas prvých 24 hodín po začatí chemoterapie. Účinnosť bola založená na preukázaní non-inferiority intravenózneho palonosetrónu v porovnaní s intravenóznym ondansetrónom. Kritériá non-inferiority boli splnené, ak spodná hranica intervalu spoľahlivosti 97,5 %, pre rozdiel v hodnotách úplnej odpovede po podaní 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 CR<sub>0-24 h</sub> 54,2 %, 59,4% a 58,6 %. Keďže interval spoľahlivosti 97,5 % (hodnota upravená Mantelovým-Haenszelovým testom) rozdielu v CR<sub>0-24 h</sub> medzi palonosetrónom 20 µg/kg a ondansetrónom bol [- 11,7 %, 12,4 %], dávka palonosetrónu 20 µg/kg preukázala non-inferioritu voči ondansetrónu. Hoci táto štúdia preukázala, že v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou, vyžadujú pediatrickí pacienti vyššiu dávku palonosetrónu ako dospelí, bezpečnostný profil je konzistentný so stanoveným profilom u dospelých (pozri časť 4.8). Farmakokinetické informácie sú uvedené v časti 5.2.

### Prevenca pooperačnej nauzey a vracania (PONV)

Boli vykonané dve pediatrické klinické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 1 µg/kg a 3 µg/kg sa porovnávala v prvej klinickej štúdii u 150 pacientov v nasledujúcich 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 3 µg/kg (88 % oproti 84 %).

Druhá pediatrická klinická štúdia bola multicentrická, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, randomizovaná, s paralelnými skupinami, aktívne kontrolovaná, jednodávková non-inferiorná štúdia, porovnávajúca i.v. palonosetrón (1 µg/kg, maximum 0,075 µg/kg) versus i.v. ondansetrón. Štúdie sa zúčastnilo celkovo 670 pediatrických chirurgických pacientov, vo veku od 30 dní do 16,9 rokov. Primárny ukazovateľ účinnosti, úplná odpoveď (CR – complete response: žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadna antiemetická záchranná liečba), 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 non-inferiority - 10 %, upravenú Mantelovým-Haenszelovým intervalom spoľahlivosti štatistickej non-inferiority pre rozdiel v primárnom ukazovateli, úplnej odpovedi, bol [- 10,5, 1,7 %], preto non-inferiorita nebola potvrdená. Žiadne nové bezpečnostné riziká neboli vznesené v žiadnej z liečebných skupín. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po intravenóznom podaní je začiatkový pokles plazmatickej koncentrácie nasledovaný pomalou elimináciou z tela s priemerným terminálnym eliminačným polčasom približne 40 hodín. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácia - čas ( $AUC_{0-\infty}$ ) sú spravidla úmerné dávke v rozsahu 0,3 – 90 µg/kg u zdravých ľudí a u pacientov s rakovinou.

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

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Palonosetrón je eliminovaný dvomi spôsobmi, asi 40 % sa eliminuje obličkami a približne 50 % sa metabolizuje za vzniku 2 primárnych metabolitov, ktoré majú menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5-HT<sub>3</sub>. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6. Palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzy cytochrómu P450.

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 10 mikrogramov/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetrónu sa približne 80 % dávky vylúčilo do moču počas 144 hodín, pričom približne 40 % predstavovalo nezmenenú účinnú látku palonosetrón. Po jednorazovom intravenóznom podaní bolusu zdravým jedincom bol celkový telesný klírens palonosetrónu  $173 \pm 73$  ml/min a renálny klírens  $53 \pm 29$  ml/min. Nízky celkový telesný klírens a veľký distribučný objem viedli k terminálnemu eliminačnému polčasovi v plazme asi 40 hodín. U desiatich percent pacientov je priemerný terminálny eliminačný polčas vyšší ako 100 hodín.

### Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

#### *Starší pacienti*

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

**Pohlavie**

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

**Pediatrická populácia**

Farmakokinetické údaje jednorazovej i.v. dávky palonosetrónu boli získané z podskupiny pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (n=280), ktorí dostávali dávku 10 µg/kg alebo 20 µg/kg. Keď bola dávka zvýšená z 10 µg/kg na 20 µg/kg bolo pozorované zvýšenie priemernej hodnoty AUC, ktoré bolo úmerné dávke. Po jednorazovej intravenózne infúzii palonosetrónu 20 µg/kg boli maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_T$ ) 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. Medián polčasu bol 29,5 hodín vo všetkých vekových skupinách a v rozmedzí od 20 do 30 hodín vo vekových skupinách po podaní 20 µg/kg. Celkový telesný klírens (l/h/kg) u pacientov vo veku od 12 do 17 rokov bol podobný ako u zdravých dospelých. Neexistujú žiadne zjavné rozdiely v objeme distribúcie vyjadrenom 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 µg/kg a 10 µg/kg palonosetrónu ako intravenózne bolus**

|                                        | Pediatrickí pacienti s nádorovým ochorením <sup>a</sup> |                |                 |                  | Dospelí pacienti s nádorovým ochorením <sup>b</sup> |             |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
|                                        | < 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 <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , hodiny              | 24,0                                                    | 28,0           | 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 <sup>c</sup> , 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 <sup>c, d</sup> 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) |

<sup>a</sup> FK parametre vyjadrené ako geometrický priemer (CV), s výnimkou T<sub>1/2</sub>, ktorý je mediánovou hodnotou.

<sup>b</sup> FK parametre vyjadrené ako aritmetický priemer (SD)

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> je hlásená u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením, zatiaľ čo V<sub>z</sub> je hlásená u dospelých pacientov s nádorovým ochorením.

**Porucha funkcie obličiek**

Mierna až stredne závažná 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 potrebná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Od hemodialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje.

**Porucha funkcie pečene**

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľ čo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Neklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovat' iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej depolarizácie a repolarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani 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 myši. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a palonosetrón je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol  
Edetan disodný  
Citronan sodný  
Monohydrát kyseliny citrónovej  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po otvorení ampulky pripravok ihneď použite a zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý roztok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená ampulka z číreho skla s plniacou kapacitou 5 ml.

Veľkosť balenia: 1,5 a 10 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na jednorazové použitie, nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

20/0385/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17.august 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. január 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2025