

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palonosetron Fresenius Kabi, 250 mikrogramów/5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru). Każda ampułko-strzykawka 5 ml zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol sodu na ampułko-strzykawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

pH 4,7-5,3
Osmolalność 270-330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Palonosetron Fresenius Kabi jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią przeciwnowotworową o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobiegania nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Palonosetron Fresenius Kabi należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny pod odpowiednim nadzorem.

Dawkowanie

Dorośli pacjenci

250 mikrogramów palonosetronu podawanego w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Palonosetron Fresenius Kabi należy wstrzykiwać przez ponad 30 sekund.

Skuteczność produktu leczniczego Palonosetron Fresenius Kabi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym przez chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym można zwiększyć dodając kortykosteroid przed rozpoczęciem chemioterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Populacja pediatryczna

Palonosetron Fresenius Kabi w ampułko-strzykawce nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. W tej populacji należy stosować Palonosetron Fresenius Kabi dostępny w szklanych fiolkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów poddawanych hemodializie w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca stosowania ampułko-strzykawek, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu produktu leczniczego należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Zgłoszono dwa przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związanych ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia odstępu QTc. Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc (patrz punkt 5.1).

Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując palonosetron u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwarrytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów leczniczych będących antagonistami 5-HT₃ należy wyrównać niedobory wynikające z hipokaliemii i hipomagnezemii. Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotonininy, ang. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) oraz inhibitorami zwrotnego wychwyty serotonininy i noradrenaliny (ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)). Zaleca się dokładną obserwację pacjentów w celu wykrycia wystąpienia objawów zespołu serotoninowego.

Nie należy stosować produktu leczniczego Palonosetron Fresenius Kabi w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach następujących po chemioterapii, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 4,55 mg sodu na ampułko-strzykawkę, co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron ulega głównie metabolizmowi przez CYP2D6 z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje ani nie nasila aktywności izoenzymu cytochromu P450.

Chemioterapeutyki

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym metoklopramidu podawanego doustnie, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chlorpromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafiną).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotonergiczne (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych leków serotonergicznych (w tym SSRI oraz SNRI).

Inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i (lub) przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu antycholinergicznym jest bezpieczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych u kobiet w okresie ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania produktu leczniczego przez łożysko (patrz punkt 5.3).

Brak doświadczenia w stosowaniu palonosetronu u kobiet w okresie ciąży. Dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za niezbędne.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących przenikania palonosetronu do mleka ludzkiego, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem palonosetronu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub zmęczenie. Należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych u dorosłych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących dawki 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, uznanymi przynajmniej za być może związane ze stosowaniem palonosetronu, były bóle głowy (9%) i zaparcia (5%).

Uznano, że następujące działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu. Działania niepożądane określono jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) były zgłaszane po wprowadzeniu palonosetronu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działanie niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie działania niepożądane ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, anafilaksja, reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne oraz wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperkaliemia, zaburzenia metaboliczne, hipokalcemia, hipokaliemia, jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Lęk, euforia	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Senność, bezsenność, parestezje, nadmierna potrzeba snu, obwodowa neuropatia czuciowa	
Zaburzenia oka		Podrażnienie oka, niedowidzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Choroba lokomocyjna, szumy uszne	
Zaburzenia serca		Tachykardia, bradykardia, skurcze dodatkowe, niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zatokowe zaburzenia rytmu, skurcze dodatkowe nadkomorowe	

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie działania niepożądane ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, przebarwienia żylne, poszerzenie światła żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka	Dyspepsja, ból brzucha, ból nadbrzusza, suchość w jamie ustnej, wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, swędząca wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, cukromocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, gorączka, zmęczenie, uczucie gorąca, stany grypopodobne	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w EKG	

^o Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu palonosetronu do obrotu.

* Obejmuje: uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból.

Populacja pediatryczna

W badaniach klinicznych w grupie dzieci i młodzieży, dotyczących zapobiegania nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym, 402 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę palonosetronu (3, 10 lub 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.). Następujące działania niepożądane zgłaszano często lub niezbyt często w związku ze stosowaniem palonosetronu, żadne z działań niepożądanych nie było zgłaszane z częstością $> 1\%$.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, dyskineza
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, zaburzenia przewodzenia, tachykardia zatokowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej		Kaszel, duszność, krwawienia z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, ból w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, ból

Działania niepożądane oceniano u pacjentów w wieku dziecięcym otrzymujących palonosetron w czasie do 4 cykli chemioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych u dorosłych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach, nie obserwowano zależności odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania produktu leczniczego Palonosetron Fresenius Kabi należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów poddawanych dializie, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania produktu leczniczego Palonosetron Fresenius Kabi.

Populacja pediatryczna

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃, kod ATC: A04AA05.

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃ wykazującym wysokie powinowactwo. W dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1 132 pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, obejmującą cisplatynę w dawce ≤ 50 mg/m² pc., karboplatynę, cyklofosfamid w dawce ≤ 1500 mg/m² pc. i doksorubicynę w dawce >25 mg/m² pc., porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów oraz ondansetronu w dawce 32 mg (okres półtrwania 4 godziny) lub dolasetronu w dawce 100 mg (okres półtrwania 7,3 godziny), podawanych dożylnie w 1. dniu bez deksametazonu.

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 667 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym obejmującą cisplatynę w dawce ≥ 60 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce >1500 mg/m² pc. i dakarbazynę, porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów z działaniem ondansetronu w dawce 32 mg podawanego dożylnie w 1. dniu. Deksametazon podano profilaktycznie przed rozpoczęciem chemioterapii u 67% pacjentów.

Badania główne nie zostały zaprojektowane z myślą o ocenie skuteczności palonosetronu w leczeniu nudności i wymiotów o opóźnionym początku. Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 h, 24-120 h i 0-120 h. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badań dotyczące chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym oraz badania dotyczące chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Wykazano równoważność palonosetronu z lekiem porównawczym w terapii ostrej fazy wymiotów w leczeniu o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym.

Chociaż nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po wielokrotnym podaniu, jednak 875 pacjentów zakwalifikowanych do 3 badań fazy III. kontynuowało udział w badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby, otrzymując palonosetron w dawce 750 mikrogramów nawet przez 9 dodatkowych cykli chemioterapii. Ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane podczas wszystkich cykli.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym, w porównaniu z ondansetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=189)	Ondansetron 32 miligramy (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				(przedział ufności [CI] = 97,5%)^b
0-24 h	81,0	68,6	12,4	[1,8%; 22,8%]
24-120 h	74,1	55,1	19,0	[7,5%; 30,3%]
0-120 h	69,3	50,3	19,0	[7,4%; 30,7%]
Pełne zapobieganie objawom (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				(wartość p^c)
0-24 h	76,2	65,4	10,8	nieistotne statystycznie
24-120 h	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 h	63,0	44,9	18,1	0,001
Brak nudności (wg skali Likerta)				(wartość p^c)
0-24 h	60,3	56,8	3,5	nieistotne statystycznie
24-120 h	51,9	39,5	12,4	nieistotne statystycznie
0-120 h	45,0	36,2	8,8	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równoważność palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha=0,05$.

Tabela 2. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym, w porównaniu z dolasetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=185)	Dolasetron 100 miligramów (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				(przedział ufności [CI] = 97,5%)^b
0-24 h	63,0	52,9	10,1	[-1,7%; 21,9%]
24-120 h	54,0	38,7	15,3	[3,4%; 27,1%]
0-120 h	46,0	34,0	12,0	[0,3%; 23,7%]
Pełne zapobieganie objawom (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				(wartość p^c)
0-24 h	57,1	47,6	9,5	nieistotne statystycznie
24-120 h	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 h	41,8	30,9	10,9	0,027
Brak nudności (wg skali Likerta)				(wartość p^c)
0-24 h	48,7	41,4	7,3	nieistotne statystycznie
24-120 h	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 h	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać równowagę. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równowagę palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha=0,05$.

Tabela 3. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym, w porównaniu z ondansetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=223)	Ondansetron 32 miligramy (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				(przedział ufności [CI] = 97,5%)^b
0-24 h	59,2	57,0	2,2	[-8,8%; 13,1%]
24-120 h	45,3	38,9	6,4	[-4,6%; 17,3%]
0-120 h	40,8	33,0	7,8	[-2,9%; 18,5%]
Pełne zapobieganie objawom (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				(wartość p^c)
0-24 h	56,5	51,6	4,9	nieistotne statystycznie
24-120 h	40,8	35,3	5,5	nieistotne statystycznie
0-120 h	37,7	29,0	8,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta)				(wartość p^c)
0-24 h	53,8	49,3	4,5	nieistotne statystycznie
24-120 h	35,4	32,1	3,3	nieistotne statystycznie
0-120 h	33,6	32,1	1,5	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać równowagę. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równowagę palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha=0,05$.

Wpływ palonosetronu na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, parametry EKG w tym QTc, był porównywalny w badaniach klinicznych CINV do ondansetronu i dolasetronu. W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego.

Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QT oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moksyflokscyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osób. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Populacja pediatryczna

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. i 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., analizowano w pierwszym badaniu klinicznym z udziałem 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym lub umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), od 2 do 11 lat (31 pacjentów) i od 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) podczas 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii.

Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%.

Skuteczność palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią u dzieci i młodzieży wykazano w drugim, głównym badaniu klinicznym dotyczącym równoważności, w którym porównano podawanie palonosetronu w pojedynczej infuzji dożylniej z dożylnym podawaniem ondansetronu. U 493 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 64 dni do 16,9 lat otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym (69,2%) i silnym (30,8%) działaniu wymiotnym podawano palonosetron w dawce 10 µg/kg mc. (nie więcej niż 0,75 mg), palonosetron w dawce 20 µg/kg mc. (nie więcej niż 1,5 mg) lub ondansetron (3 × 0,15 mg/kg mc., dawka całkowita nie większa niż 32 mg) 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii o działaniu wymiotnym podczas pierwszego cyklu leczenia. Większość pacjentów we wszystkich grupach otrzymywała wcześniej chemioterapię (78,5%). Chemioterapia o działaniu wymiotnym obejmowała podanie doksorubicyny, cyklofosfamidu (<1500 mg/m² pc.), ifosfamidu, cisplatyny, daktynomycyny, karboplatyny oraz daunorubicyny. Uzupełniająco w przypadku 55% pacjentów podawano kortykosteroidy, włączając w to deksametazon. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w ostrej fazie pierwszego cyklu chemioterapii, zdefiniowana jako brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego podczas pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Skuteczność wykazano na podstawie równoważności palonosetronu podawanego dożylnie z ondansetronem podawanym dożylnie. Kryteria równoważności były spełnione, jeżeli dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą podczas podawania dożylnego palonosetronu oraz odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą podczas podawania dożylnego ondansetronu była większa niż -15%. W grupach otrzymujących palonosetron w dawkach 10 µg/kg mc., 20 µg/kg mc. oraz ondansetron, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą podczas pierwszych 24 godzin podawania (CR_{0-24h}) wynosił odpowiednio 54,2%, 59,4% oraz 58,6%. Ponieważ 97,5% przedział ufności (dostosowany do warstw testu Mantela-Haenszela) różnicy CR_{0-24h} pomiędzy palonosetronem w dawce 20 µg/kg mc. oraz ondansetronem wynosił (-11,7%, 12,4%), wykazano że palonosetron w dawce 20 µg/kg mc. jest równoważny ondansetronowi. Chociaż w niniejszym badaniu wykazano, że dzieci i młodzież wymagają wyższej dawki palonosetronu niż osoby dorosłe dla zapobieżenia nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią, profil bezpieczeństwa jest spójny z ustalonym dla osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Informacje dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post-Operative Nausea and Vomiting, PONV)

Przeprowadzono dwa badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg mc. i 3 µg/kg mc., porównano w pierwszym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), od 2 do 11 lat (96 pacjentów) i od 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg mc. lub 3 µg/kg mc. (88% w porównaniu do 84%).

Drugie badanie kliniczne było wielośrodkiem, podwójnie zaślepionym, maskowanym, randomizowanym badaniem dotyczącym równoważności po podaniu pojedynczej dawki, z kontrolą aktywną, z udziałem grup porównawczych, porównującym palonosetron podawany dożylnie (1 µg/kg mc., nie więcej niż 0,075 mg) z ondansetronem podawanym dożylnie. W badaniu uczestniczyło 670 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zabiegu chirurgicznym, w wieku od 30 dni do 16,9 lat. Pierwszorzędowny punkt końcowy, całkowitą odpowiedzią (CR: brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego) podczas pierwszych 24 godzin po zabiegu chirurgicznym, uzyskano u 78,2% pacjentów w grupie otrzymującej palonosetron oraz u 82,7% pacjentów w grupie otrzymującej ondansetron. Uwzględniając ustalony uprzednio margines -10% dla równoważności, przedział ufności dopasowany do warstw testu Mantela-Haenszela dla różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym, odpowiedzi całkowitej (CR), wynosił (-10,5, 1,7%), w związku z czym nie wykazano równoważności. Nie pojawiły się nowe kwestie związane z bezpieczeństwem w żadnej grupie leczonej.

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym następuje początkowe zmniejszenie stężenia w osoczu, a następnie powolna faza eliminacji z organizmu, średni okres półtrwania eliminacji wynosi około 40 godzin. U zdrowych osób oraz u pacjentów z chorobą nowotworową, średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) zwykle zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki dla dawek w zakresie 0,3-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Po trzykrotnym podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg co drugi dzień u 11 pacjentów z rakiem jądra, średni (\pm SD) wzrost stężenia w osoczu od dnia 1. do dnia 5. wyniósł $42 \pm 34\%$. Po podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 dni, u 12 zdrowych osób, średni (\pm SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł $110 \pm 45\%$.

Symulacje farmakokinetyczne wskazują, że całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$) palonosetronu podawanego dożylnie w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 kolejne dni była podobna do jednorazowego podania dawki 0,75 mg, pomimo że C_{max} dla dawki pojedynczej 0,75 mg było wyższe.

Dystrybucja

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie, objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62% palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40% jest wydalane przez nerki, a około 50% ulega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1% aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak, różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami o powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowania lub indukcji aktywności izoenzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Po 144 godzinach od podania palonosetronu znakowanego węglem ¹⁴C, w jednorazowej dożylniej dawce 10 mikrogramów/kg mc. wartość odzysku dawki w moczu wynosiła 80%, z czego 40% przypadało na palonosetron w nie zmienionej, aktywnej postaci. Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u osób dorosłych całkowity klirens palonosetronu wynosił 173 ± 73 ml/min, a klirens nerkowy 53 ± 29 ml/min. Na skutek niskiego klirensu całkowitego i dużej objętości dystrybucji całkowity osoczowy okres półtrwania fazy eliminacji wynosi około 40 godzin. U 10% pacjentów średni okres półtrwania fazy eliminacji jest większy niż 100 godzin.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na farmakokinetykę palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na farmakokinetykę palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Populacja pediatryczna

Dane farmakokinetyczne dla pojedynczej dawki podawanego dożylnie palonosetronu uzyskano na podstawie badania z udziałem podgrupy pacjentów z nowotworami z grupy dzieci i młodzieży (n=280), którzy otrzymali produkt leczniczy w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. lub 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Po zwiększeniu dawki z 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. palonosetronu podanego dożylnie w infuzji,

maksymalne stężenie w osoczu (C_T) na końcu 15 minutowej infuzji było wysoce zmienne we wszystkich grupach wiekowych. C_T było w większości przypadków niższe u pacjentów w wieku < 6 lat, niż u starszych dzieci. Mediana okresu półtrwania wynosiła 29,5 godziny we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu produktu leczniczego w dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. mieściła się w zakresie od około 20 do 30 godzin we wszystkich grupach wiekowych.

Całkowity klirens z organizmu ($\text{l}/\text{h}/\text{kg}$) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat był podobny do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych. Nie obserwowano wyraźnych różnic w objętości dystrybucji, przy wyrażeniu jej w l/kg .

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z nowotworami z grupy dzieci i młodzieży, po dożylniej infuzji palonosetronu w dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w czasie 15 minut oraz u dorosłych pacjentów z nowotworami, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w bolusie dożylnym.

	Pacjenci z nowotworami z grupy dzieci i młodzieży ^a				Dorośli pacjenci z nowotworami ^b	
	<2 lata	2 do <6 lat	6 do <12 lat	12 do <17 lat	3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC _{0-∞} (h· $\mu\text{g}/\text{l}$)	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} (h)	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
Klirens ^c ($\text{l}/\text{h}/\text{kg}$)	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Objętość dystrybucji ^{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 Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia geometryczna (CV), z wyjątkiem T_{1/2}, którą określa mediana.

^b Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia arytmetyczna (SD).

^c Klirens oraz objętość dystrybucji u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży obliczono na podstawie masy ciała pacjentów z obydwu grup, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. oraz 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. U dorosłych wyszczególniono wartości dla poszczególnych dawek.

^d V_{ss} odnosi się do pacjentów z nowotworami z grupy dzieci i młodzieży, natomiast V_z do dorosłych pacjentów z nowotworami.

Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity u tych pacjentów pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości klirensu u zdrowych osób. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy ekspozycja była większa niż maksymalna ekspozycja występująca u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą blokować kanały jonowe uczestniczące w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Dostępne są tylko ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące przenikania przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagennego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 30-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany, jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz to, że Palonosetron Fresenius Kabi jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Disodu edetynian

Sodu cytrynian (E 331)

Kwas cytrynowy (E 330)

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu ampułko-strzykawki użyć natychmiast, a niewykorzystany roztwór usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki z tworzywa sztucznego, składające się z korpusu z kopolimeru cykloolefinowego oraz tłoka i wieczka na końcówkę z gumy halobutylovej.

Wielkości opakowań: 1 lub 10 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Stosowanie ampułko-strzykawek

Stosować tylko z zachowaniem zasad aseptyki. Zewnętrzna powierzchnia ampułko-strzykawki i tłoka nie są sterylne!

1. Wyjąć ampułko-strzykawkę z opakowania i wstrząsnąć.
2. Zdjąć wieczko z ampułko-strzykawki i podłączyć linię infuzyjną, igłę lub kaniulę do ampułko-strzykawki. Usunąć pęcherzyk powietrza (mały pęcherzyk może pozostać) i zawartość gotowej do użycia ampułko-strzykawki podać ręcznie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23392

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 września 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO