

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palonosetron Accord 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

Odczyn pH: 3,0–3,9

Osmolarność: 260–320 mOsm/l

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palonosetron Accord jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Produkt leczniczy Palonosetron Accord jest wskazany do stosowania u młodzieży i dzieci w wieku od 1. miesiąca życia w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli

Palonosetron w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Palonosetron Accord powinien być wstrzykiwany przez 30 sekund.

Skuteczność palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym przez chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym można zwiększyć dodając kortykosteroid przed rozpoczęciem chemioterapii.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek.
Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku od 1. miesiąca życia do 17 lat):

20 mikrogramów/kg (całkowita dawka maksymalna nie powinna przekraczać 1500 mikrogramów) palonosetronu w pojedynczej, 15 minutowej infuzji dożylniej rozpoczynającej się około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palonosetronu u dzieci w wieku do 1. miesiąca życia. Nie ma dostępnych danych. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

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

Wydłużenie odstępu QT

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).

Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie palonosetronem 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, zaburzenie przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwartmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzeń równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów będących antagonistami 5-HT₃ należy wyrównać niedobory wynikające z hipokalemii i hipomagnezmemii.

Interakcje z serotonergicznymi produktami leczniczymi

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ang. *selective serotonin*

reuptake inhibitors (SSRIs) oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)*). Zaleca się dokładną obserwację pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zespołu serotoninowego.

Inne

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

Nie należy stosować produktu Palonosetron Accord w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega 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 aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Chemioterapeutyki

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

Metoklopramid

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

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chlorpromazyną, cymetydyną, dokсорubicyną, fluoksetyną, haloperydolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafiną).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotonergiczne (np. SSRIs i SNRIs)

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

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój

zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży. Dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma danych dotyczących przenikania palonosetronu do mleka ludzkiego, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie znużenia — należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów dorosłych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które uznano za być może związane ze stosowaniem palonosetronu, były bóle głowy (9 %) i zaparcia (5 %).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W każdej z grup częstości występowania, zdarzenia niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie zdarzenia niepożądane ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, anafilaksja, reakcje anafilaktyczne / anafilaktoidalne i 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	Nadmierna 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	
Zaburzenia naczyńiowe		Niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, przebarwienia żyłne, poszerzenie światła żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Biegunka	Dyspepsja, ból brzucha, ból nadbrzusza, uczucie suchość w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, swędzące wysypki	
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, uczucie znużenia, uczucie gorąca, stany grypopodobne	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w EKG	

* Należą tu: uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból.

Dzieci i młodzież

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 mikrogramów/kg). 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, dyskinezy
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zaburzenia przewodzenia, tachykardia zatokowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszności, krwawienia z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, świąd, zaburzenia dotyczące skóry, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, ból

Działania niepożądane zostały poddane ocenie u dzieci i młodzieży otrzymujących palonosetron w czasie nie więcej niż 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych u pacjentów 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 palonosetronu należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania palonosetronu.

Dzieci i młodzież

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

Mechanizm działania

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

W dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1132 pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≤ 50 mg/m² pc., karboplatyny, cyklofosfamidu w dawce ≤ 1500 mg/m² pc. i doksorubicyny 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 godz.) lub dolasetronu w dawce 100 mg (okres półtrwania: 7,3 godz.), podawanych dożylnie w 1. dniu bez deksametazonu. W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 667 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≥ 60 mg/m² pc., cyklofosfamidu w dawce >1500 mg/m² pc. i dakarbazyny, 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 67% pacjentów.

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 875 pacjentów zakwalifikowanych do 3 badań fazy III kontynuowało udział w badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w dawce 750 mikrogramów nawet przez 9 dodatkowych cykli chemioterapii. Podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

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 %)				
0-24 godz.	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 godz.	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 godz.	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	76,2	65,4	10,8	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 godz.	63,0	44,9	18,1	0,001
Brak nudności (wg skali Likerta)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	60,3	56,8	3,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	51,9	39,5	12,4	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,0	36,2	8,8	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich 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 godz.	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 godz.	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 godz.	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	57,1	47,6	9,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 godz.	41,8	30,9	10,9	0,027
Brak nudności (wg skali Likerta)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	48,7	41,4	7,3	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 godz.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność 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 godz.	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 godz.	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 godz.	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	56,5	51,6	4,9	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	40,8	35,3	5,5	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	37,7	29,0	8,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta)				
				(wartość p^c)
0-24 godz.	53,8	49,3	4,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	35,4	32,1	3,3	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	33,6	32,1	1,5	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

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

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

Wpływ palonosetronu na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, parametry elektrokardiogramu (EKG) w tym QTc, był porównywalny w badaniach klinicznych dotyczących leczenia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią (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 osobników. 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.

Dzieci i młodzież

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 mcg/kg i 10 mcg/kg, analizowano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat (31 pacjentów) i 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) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 mcg/kg w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 mcg/kg wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%.

Skuteczność palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią u dzieci i młodzieży wykazano w drugim kluczowym badaniu klinicznym dotyczącym równoważności, w którym porównano leczenie palonosetronem w pojedynczej infuzji dożylnej z dożylnym leczeniem ondansetronem. Sumarycznie, 493 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 64 dni do 16,9 lat otrzymujących chemioterapię o silnym (30,8%) i umiarkowanym działaniu wymiotnym (69,2%) leczono palonosetronem w dawce 10 mcg/kg (nie więcej niż 0,75 mg), palonosetronem w dawce 20 mcg/kg (nie więcej niż 1,5 mg) lub ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, dawka całkowita nie większa niż 32 mg) 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii o działaniu wymiotnym podczas 1 cyklu leczenia. Większość pacjentów we wszystkich grupach otrzymywała wcześniej chemioterapię (78,5%). Do chemioterapii o działaniu wymiotnym zaliczano leczenie doksorubicyną, cyklofosfamidem (<1500 mg/m²), ifosfamidem, cislpatyną, daktynomycyną, karboplatyną oraz daunorubicyną. Uzupełniająco w przypadku 55% pacjentów podawano kortykosteroidy, włączając w to deksametazon. Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w ostrej fazie pierwszego cyklu chemioterapii, zdefiniowana jako brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego w czasie pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Skuteczność wykazano na podstawie równoważności leczenia palonosetronem podawanym dożylnie z leczeniem ondansetronem podawanym dożylnie. Kryteria równoważności były spełnione jeżeli dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym palonosetronem oraz odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym ondansetronem była większa niż -15%. W grupach otrzymujących palonosetron w dawkach 10 mcg/kg, 20 mcg/kg oraz ondansetron, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą w czasie pierwszych 24 godzin leczenia (CR_{0-24h}) wynosił odpowiednio 54,2%, 59,4% oraz 58,6%. Ponieważ 97,5% przedział ufności (dopasowany do warstw test Mantela-Haenszela) różnicy CR_{0-24h} pomiędzy palonosetronem w dawce 20 mcg/kg oraz ondansetronem wynosił [-11,7%, 12,4%], wykazano że palonosetron w dawce 20 mcg/kg 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):

Przeprowadzone zostały dwa badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 mcg/kg i 3 mcg/kg, porównano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 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 mcg/kg i 3 mcg/kg (88% vs 84%).

Drugie badanie kliniczne było wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, maskowanym, randomizowanym, badaniem dotyczącym równoważności po podaniu pojedynczej dawki, z kontrolą aktywną, z udziałem grup porównawczych, porównującym dożylny palonosetron (1 mcg/kg, nie więcej niż 0,075 mg) z dożylnym ondansetronem. Sumarycznie, w badaniu uczestniczyło 670 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zabiegu chirurgicznym, w wieku od 30 dni do 16,9 lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy, całkowitą odpowiedź (CR: brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego) w czasie 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 pierwszorzędowym punkcie końcowym, odpowiedzi całkowitej (CR), wynosił [-10.5, 1.7%]. W związku z powyższym 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 godz. U zdrowych osób oraz u pacjentów z chorobą nowotworową średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) generalnie zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki dla dawek w zakresie 0,3-90 mcg/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 ± 34 %. Po podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 dni, u 12 zdrowych ochotników, średni (\pm SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł 110 ± 45 %.

Symulacje farmakokinetyczne wskazują, że całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$), dla 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 % leku jest wydalane przez nerki, a około 50 % podlega 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 aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po 144 godz. od podania palonosetronu znakowanego węglem C¹⁴ w jednorazowej dożylniej dawce 10 mikrogramów/kg 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 godz. U 10 % pacjentów średni okres półtrwania fazy eliminacji jest większy niż 100 godz.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dla pojedynczej dawki podawanego dożylnie palonosetronu uzyskano na podstawie badania z udziałem podgrupy pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży (n=280), którzy otrzymali produkt w dawce 10 mcg/kg lub 20 mcg/kg. Przy podniesieniu dawki z 10 mcg/kg do 20 mcg/kg obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 mcg/kg 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 czasu półtrwania wynosiła 29,5 godziny we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu produktu w dawce 20 mcg/kg mieściła się w zakresie od około 20 godzin do 30 godzin we wszystkich grupach wiekowych.

Całkowity klirens z organizmu (l/h/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 nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży po dożylniej infuzji palonosetronu w dawce 20 mcg/kg w czasie 15 minut oraz u dorosłych pacjentów nowotworowych, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 mcg/kg w bolusie dożylnym.

	Pacjenci nowotworowi z grupy dzieci i młodzieży ^a				Dorośli pacjenci nowotworowi ^b	
	<2 lata	2 do <6 lat	6 do <12 lat	12 do <17 lat	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·mcg/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} , godziny	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 , 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)
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 mcg/kg oraz 20 mcg/kg. U dorosłych wyszczególniono wartości dla poszczególnych dawek.

^d V_{ss} (stan stacjonarny) odnosi się do pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży, natomiast V_z (eliminacja) do dorosłych pacjentów nowotworowych.

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem 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 narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę 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. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji 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. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że palonosetron 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,
Disodu edetynian,
Sodu cytrynian,
Kwas cytrynowy jednowodny,
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH),
Kwas solny stężony (do dostosowania pH),
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po otwarciu fiolki, roztwór użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 6 ml i w kształcie rurki z przezroczystego szkła typu I zamykana korkiem z gumy chlorobutylowej i zabezpieczona aluminiowym kapslem typu *flip-off*.
Dostępne w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z 5 ml roztworu.

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

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1104/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2016
Data ostatniego przedłużenia: 12 lutego 2021 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.