

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palonosetron Kalceks 250 mikrogramů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje palonosetronum 50 mikrogramů (ve formě palonosetroni hydrochloridum). Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje palonosetronum 250 mikrogramů (ve formě palonosetroni hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH mezi 4,5-5,5.

Osmolalita 280-310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Palonosetron Kalceks je indikován u dospělých k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů,
- prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

Palonosetron Kalceks je indikován u pediatrické populace od 1 měsíce a starších k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Palonosetron Kalceks se má používat pouze před podáním chemoterapie. Tento léčivý přípravek musí být podán zdravotnickým pracovníkem pod příslušným lékařským dohledem.

Dávkování

Dospělí

250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Palonosetron Kalceks se musí podávat injekcí po dobu 30 sekund.

Účinnost přípravku Palonosetron Kalceks v prevenci nauzey a zvracení vyvolaného vysoce emetogenní chemoterapií lze zvýšit přidáním kortikosteroidu podávaného před chemoterapií.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutné dávku nijak upravovat.

Pediatrická populace

Děti a dospívající (od 1 měsíce do 17 let):

20 mikrogramů/kg (maximální celková dávka nemá překročit 1 500 mikrogramů) palonosetronu se podává jako jednorázová intravenózní infuze po dobu 15 minut přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie.

Bezpečnost a účinnost palonosetronu u dětí mladších než 1 měsíc nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. O použití palonosetronu k prevenci nauzey a zvracení u dětí mladších než 2 roky existují pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné dávku nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku nijak upravovat.

Pro pacienty s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože palonosetron může zvýšit dobu průchodu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání léčiva sledovat. V souvislosti s dávkou 750 mikrogramů palonosetronu byly hlášeny dva případy zácpy s nahromaděním stolice, které vyžadovaly hospitalizaci.

V žádné testované hladině dávky neindukoval palonosetron klinicky relevantní prodloužení intervalu QTc. Ke zjištění definitivních údajů prokazujících vliv palonosetronu na QT/QTc byla provedena důkladná QT/QTc specifická studie na zdravých dobrovolnících (viz bod 5.1).

Nicméně, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, se musí při podávání palonosetronu u pacientů, u nichž došlo k prodloužení intervalu QT či je u nich takový vývoj pravděpodobný, postupovat opatrně. Tyto podmínky zahrnují pacienty, kteří mají v osobní či rodinné anamnéze prodloužení intervalu QT, abnormální hladiny elektrolytů, městnavé srdeční selhání, bradyarytmie, poruchy srdeční vodivosti, a pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení intervalu QT nebo abnormálním hladinám elektrolytů. Před podáním antagonistů 5-HT₃ je nutné napravit hypokalemii a hypomagnezémii.

Při použití antagonistů 5-HT₃ buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se odpovídající sledování pacientů s ohledem na výskyt příznaků podobných příznakům serotoninového syndromu.

Palonosetron se nemá používat k prevenci či léčbě nauzey a zvracení ve dnech následujících po chemoterapii, pokud to není ve spojitosti s podáním jiné chemoterapie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Palonosetron je metabolizován převážně CYP2D6 s malým přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Na základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že palonosetron v klinicky významných koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

Chemoterapeutika

V předklinických studiích palonosetron neinhiboval protinádorovou aktivitu pěti testovaných chemoterapeutik (cisplatina, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin a mitomycin C).

Metoklopramid

V klinické studii se neobjevila žádná významná farmakokinetická interakce mezi jednotlivou intravenózní dávkou palonosetronu a ustálenou koncentrací perorálně podávaného metoklopramidu, který je inhibitorem CYP2D6.

Induktory a inhibitory CYP2D6

V populační farmakokinetické analýze se ukázalo, že souběžné podávání s induktory CYP2D6 (dexamethason a rifampicin) a inhibitory (včetně amiodaronu, celekoxibu, chlorpromazinu, cimetidinu, doxorubicinu, fluoxetinu, haloperidolu, paroxetinu, chinidinu, ranitidinu, ritonaviru, sertralinu nebo terbinafinu) nemělo žádný významný vliv na clearance palonosetronu.

Kortikosteroidy

Palonosetron byl bezpečně podáván s kortikosteroidy.

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI, SNRI)

Po souběžném podávání antagonistů 5-HT₃ a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu.

Další léčivé přípravky

Palonosetron byl bezpečně podáván s analgetiky, antiemetiky/přípravky proti nevolnosti, spasmolytiky a anticholinergiky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání palonosetronu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 5.3).

Neexistují žádné údaje o vlivu palonosetronu na těhotenství u člověka. Proto těhotné ženy nesmí palonosetron používat, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné.

Kojení

Protože neexistují žádné údaje o vylučování palonosetronu do mateřského mléka, kojení je třeba během léčby přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu palonosetronu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Protože palonosetron může vyvolat závratě, spavost či únavu, pacienti musí během řízení nebo obsluhy strojů postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích u dospělých s dávkou 250 mikrogramů (celkem 633 pacientů) byly nejčastěji pozorované nežádoucí účinky, které bylo přinejmenším možné spojovat s palonosetronem, bolest hlavy (9 %) a zácpa (5 %).

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které možná či pravděpodobně souvisí s palonosetronem.

Byly hodnoceny jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nežádoucí účinky byly hlášeny postmarketingově.

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Velmi vzácné^o ($< 1/10\,000$)
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita, anafylaxe, anafylaktické / anafylaktoidní reakce a šok
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalemie, metabolické poruchy, hypokalcemie, hypokalemie, anorexie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závrať	Somnolence, nespavost, parestezie, nadměrná ospalost, periferní senzorická neuropatie	
Poruchy oka		Podráždění očí, amblyopie	
Poruchy ucha a labyrintu		Kinetóza, tinnitus	
Srdeční poruchy		Tachykardie, bradykardie, extrasystoly, myokardiální ischemie, sinusová tachykardie, sinusová arytmie, supraventrikulární extrasystoly	
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze, diskolorace žil, rozšíření žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytavka	
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Průjem	Dyspepsie, bolest v krajině břišní, bolest v epigastriu,	

		sucho v ústech, plynatost	
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergická dermatitida, svědivá vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči, glykosurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, pyrexie, únava, pocit horkosti, onemocnění podobné chřipce	Reakce v místě vpichu*
Vyšetření		Zvýšené hodnoty aminotransferáz, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	

° Z postmarketingové praxe

* Zahrnuje následující: pálení, otok, nepohodlí a bolest

Pediatrická populace

V pediatrických klinických studiích prevence nauzey a zvracení navozených středně nebo vysoce emetogenní chemoterapií dostávalo 402 pacientů jednotlivou dávku palonosetronu (3, 10, nebo 20 mikrogramů/kg). Následující časté nebo méně časté nežádoucí účinky byly hlášeny po podání palonosetronu, žádný nebyl hlášen s frekvencí >1 %.

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dyskineze
Srdeční poruchy		Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu, poruchy vedení, sinusová tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dušnost, epistaxe
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergická dermatitida, svědění, kožní poruchy, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, bolest

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u pediatrických pacientů užívajících palonosetron po dobu až 4 cyklů chemoterapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V klinických studiích u dospělých byly použity dávky až 6 mg. Skupina s nejvyšší podávanou dávkou vykazovala podobný výskyt nežádoucích účinků ve srovnání se skupinami s jinými podávanými dávkami a nebyla pozorována závislost účinku na dávce. Nepravděpodobný případ předávkování přípravkem Palonosetron Kalceks je třeba řešit podpůrnou péčí. Studie s dialýzou nebyly prováděny, avšak díky velkému distribučnímu objemu je nepravděpodobné, že by dialýza byla efektivní léčbou při předávkování palonosetronem.

Pediatrická populace

Nebyl hlášen žádný případ předávkování v pediatrických klinických studiích.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5HT₃). ATC kód: A04AA05.

Palonosetron je selektivní vysokoafinitní antagonist 5HT₃ receptoru.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích celkem s 1 132 pacienty užívajícími středně emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu ≤50 mg/m², karboplatinu, cyklofosfamid ≤1 500 mg/m² a doxorubicin >25 mg/m², byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg (poločas 4 hodiny) nebo dolasetronem v dávce 100 mg (poločas 7,3 hodin), bez dexamethasonu.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii celkem s 667 pacienty užívajícími vysoce emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu ≥60 mg/m², cyklofosfamid >1 500 mg/m² a dakarbazin, byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg. Před chemoterapií byl 67 % pacientů podáván profylakticky dexamethason.

Pivovní studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily účinnost palonosetronu při zpožděném nástupu nauzey a zvracení. Antiemetické působení bylo pozorováno během 0-24 hodin, 24-120 hodin a 0-120 hodin. Výsledky studií se střední emetogenní chemoterapií a studie s vysoce emetogenní chemoterapií jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Palonosetron nevykazoval non-inferioritu vůči srovnávaným léčivům v akutní fázi zvracení jak u středně, tak u vysoce emetogenního souboru.

Přestože se v kontrolovaných klinických studiích neprokázala komparativní účinnost palonosetronu ve vícenásobných cyklech, 875 pacientů zařazených ve třech klinických hodnoceních fáze 3 pokračovalo v otevřené studii bezpečnosti a bylo léčeno palonosetronem v dávce 750 mikrogramů až 9 dalších cyklů chemoterapie. Celková bezpečnost byla během všech cyklů zachována.

Tabulka 1: Procentuální podíl pacientů^a citlivých na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu

	Palonosetron 250 mikrogramů (n=189)	Ondansetron 32 miligramů (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 % CI^b
0-24 hodin	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]

24-120 hodin	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 hodin	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota p^c
0-24 hodin	76,2	65,4	10,8	neuvedeno
24-120 hodin	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 hodin	63,0	44,9	18,1	0,001
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	60,3	56,8	3,5	neuvedeno
24-120 hodin	51,9	39,5	12,4	neuvedeno
0-120 hodin	45,0	36,2	8,8	neuvedeno

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Tabulka 2: Procentuální podíl pacientů^a odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti dolasetronu

	Palonosetron 250 mikrogramů (n=185)	Dolasetron 100 miligramů (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 % CI^b
0-24 hodin	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 hodin	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 hodin	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota p^c
0-24 hodin	57,1	47,6	9,5	neuvedeno
24-120 hodin	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 hodin	41,8	30,9	10,9	0,027
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	48,7	41,4	7,3	neuvedeno
24-120 hodin	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 hodin	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Tabulka 3: Procentuální podíl pacientů^a odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii s vysoce emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu

	Palonosetron 250 mikrogramů (n=223)	Ondansetron 32 miligramů (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 % CI^b
0-24 hodin	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 hodin	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 hodin	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota p^c
0-24 hodin	56,5	51,6	4,9	neuvedeno
24-120 hodin	40,8	35,3	5,5	neuvedeno

0-120 hodin	37,7	29,0	8,7	neuvedeno
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	53,8	49,3	4,5	neuvedeno
24-120 hodin	35,4	32,1	3,3	neuvedeno
0-120 hodin	33,6	32,1	1,5	neuvedeno

- ^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru
^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.
^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Vliv palonosetronu na krevní tlak, tep a parametry EKG včetně QTc byl v CINV klinických studiích srovnatelný s ondansetronem a dolasetronem. V neklinických studiích vykazoval palonosetron schopnost blokovat iontové kanály účastníci se de- a re-polarizace komory, a prodlužovat trvání akčního potenciálu.

Vliv palonosetronu na QTc interval byl hodnocen u dospělých mužů a žen ve dvojité zaslepené randomizované paralelní studii kontrolované placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin). Cílem bylo zhodnotit vliv i.v. podaného palonosetronu na EKG v jednotlivě podaných dávkách 0,25, 0,75 nebo 2,25 mg u 221 zdravých subjektů. Studie prokázala, že dávky do 2,25 mg nemají žádný vliv na dobu trvání intervalu QT/QTc ani na další intervaly EKG. Nebyly prokázány žádné klinicky významné změny tepu, atrioventrikulární (AV) vodivosti ani srdeční repolarizace.

Pediatrická populace

Prevence chemoterapií navozené nauzey a zvracení (Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV):

Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 3 mikrogramy/kg a 10 mikrogramů/kg byla zkoumána v první klinické studii u 72 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (12 pacientů), 2 až 11 let (31 pacientů) a 12 až 17 let (29 pacientů), podstupujících vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii. U žádné ze zmíněných hladin dávek nebyla vznesena bezpečnostní znepokojení. Primární proměnnou účinnosti byl podíl pacientů s úplnou odpovědí (definovanou jako žádná emetická epizoda, bez použití záchranné medikace) během prvních 24 hodin po začátku podávání chemoterapie. Účinnost po podání palonosetronu v dávce 10 mikrogramů/kg ve srovnání s palonosetronem v dávce 3 mikrogramy/kg byla 54,1 %, respektive 37,1 %.

Účinnost palonosetronu v prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním byla prokázána v druhé non-inferioritní hlavní studii srovnávající jednotlivou intravenózní infuzi palonosetronu s i.v. režimem ondansetronu. Celkem 493 pediatrických pacientů ve věku 64 dnů až 16,9 let, kteří dostávali středně (69,2 %) nebo vysoce (30,8 %) emetogenní chemoterapii, bylo léčeno palonosetronem 10 mikrogramů/kg (maximálně 0,75 mg), palonosetronem 20 mikrogramů/kg (maximálně 1,5 mg) nebo ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, maximální celková dávka 32 mg) 30 minut před začátkem emetogenní chemoterapie během Cyklu 1. V rámci všech léčebných skupin většina pacientů (78,5 %) nepodstupovala chemoterapii poprvé. Podávaná emetogenní chemoterapie zahrnovala doxorubicin, cyklofosfamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycin, karboplatinu a daunorubicin. Adjuvantní kortikosteroidy, včetně dexamethasonu, byly podávány spolu s chemoterapií u 55 % pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (Complete Response, CR) v akutní fázi prvního cyklu chemoterapie, definovaná jako stav bez zvracení, bez dávení a bez nutnosti podání záchranné léčby v prvních 24 hodinách od zahájení chemoterapie. Účinnost přípravku byla založena na prokázání non-inferiority intravenózního palonosetronu ve srovnání s intravenózním ondansetronem. Kritéria non-inferiority by byla splněna, pokud by spodní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl v hodnotách úplné odpovědi po podání intravenózního palonosetronu minus intravenózního ondansetronu byla vyšší než -15 %. Ve skupině palonosetronu 10 mikrogramů/kg, 20 mikrogramů/kg a ondansetronu byl podíl pacientů s CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % a 58,6 %. Protože 97,5% interval spolehlivosti (hodnota upravená Mantel-Haenszelovým testem) pro rozdíl mezi hodnotami CR_{0-24h} palonosetronu 20 mikrogramů/kg a ondansetronu byl [-11,7 %, 12,4 %], dávka 20 mikrogramů/kg palonosetronu prokázala non-inferioritu k ondansetronu.

I když tato studie prokázala, že pediatričtí pacienti potřebují vyšší dávku palonosetronu pro prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení než dospělí, jeho bezpečnostní profil odpovídá prokázanému profilu u dospělých (viz bod 4.8). Farmakokinetické informace jsou uvedeny v bodě 5.2.

Prevence pooperační nauzey a zvracení (Prevention of postOperative Nausea and Vomiting, PONV):

Byly provedeny dvě pediatrické klinické studie. Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 1 mikrogram/kg a 3 mikrogramy/kg byly srovnávány v první klinické studii u 150 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (7 pacientů), 2 až 11 let (96 pacientů) a 12 až 16 let (47 pacientů), podstupujících elektivní operaci. V žádné z léčebných skupin nebyla vznesena žádná bezpečnostní znepokojení. Podíl pacientů bez emeze v období 0-72 hodin po operaci byl po podání palonosetronu v dávce 1 mikrogram/kg nebo 3 mikrogramy/kg podobný (88 % vs. 84 %).

Druhá pediatrická klinická studie byla multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě zamaskovaná, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, non-inferioritní studie s paralelními skupinami s podáním jednotlivé dávky, srovnávající i.v. palonosetron (1 mikrogram/kg, maximálně 0,075 mg) oproti i.v. ondansetronu. Do studie bylo zařazeno celkem 670 pediatrických chirurgických pacientů ve věku 30 dnů až 16,9 let. Primárního cílového parametru účinnosti, úplné odpovědi (Complete Response, CR: stav bez zvracení, bez dávení a bez nutnosti podání záchranné antiemetické medikace) během prvních 24 hodin po operaci, bylo dosaženo u 78,2 % pacientů ve skupině s palonosetronem a u 82,7 % pacientů ve skupině s ondansetronem. Předem stanovená mez pro splnění non-inferiority byla -10 %, hodnota upravená Mantel-Haenszelovým statistickým non-inferioritním intervalem spolehlivosti pro rozdíl v primárním cíli, úplné odpovědi (Complete Response, CR), byla [-10,5, 1,7 %], a proto nebyla non-inferiorita prokázána. V žádné z léčebných skupin nebyly vzneseny žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání po počátečním poklesu plazmatické koncentrace následuje pomalá eliminace z organismu se středním konečným eliminačním poločasem přibližně 40 hodin.

Střední maximální plazmatická koncentrace ($C_{\max}$) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ($AUC_{0-\infty}$) jsou všeobecně přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 0,3-90 mikrogramů/kg u zdravých subjektů a u pacientů s nádorovým onemocněním.

U 11 pacientů s karcinomem varlat byl po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu každý druhý den v celkovém množství 3 dávek střední ($\pm$ SO, směrodatná odchylka) nárůst plazmatické koncentrace 42 ± 34 % ode dne 1 do dne 5. Po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu jednou denně po dobu 3 dnů 12ti zdravým subjektům byl střední ($\pm$ SO) nárůst plazmatické koncentrace palonosetronu 110 ± 45 % ode dne 1 do dne 3.

Simulace farmakokinetiky naznačují, že celková expozice ($AUC_{0-\infty}$) po intravenózně podaném palonosetronu v dávce 0,25 mg jednou denně po dobu 3 po sobě následujících dnů byla podobná jako po jedné intravenózně podané dávce 0,75 mg, ačkoliv $C_{\max}$ jednotlivé dávky 0,75 mg byla vyšší.

Distribuce

Palonosetron v doporučené dávce je široce distribuován v organismu s distribučním objemem přibližně 6,9 až 7,9 l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Palonosetron je odbouráván dvojitou cestou, přibližně 40 % se odbourává ledvinami a dalších přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů, které mají méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty receptoru 5HT₃. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že CYP2D6 a v menším rozsahu izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 se podílejí na metabolismu palonosetronu. Ovšem klinické farmakokinetické parametry nejsou mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6

substrátů významně odlišné. Palonosetron neinhibuje ani neindukuje izoenzymy cytochromu P450 v klinicky významných koncentracích.

Eliminace

Po jedné intravenózní dávce 10 mikrogramů/kg [^{14}C]-palonosetronu se vyloučilo močí přibližně 80 % dávky během 144 hodin, přičemž palonosetron představoval přibližně 40 % podané dávky jako nezměněné účinné látky. Po jednorázovém podání intravenózního bolusu u zdravých subjektů byla celková clearance palonosetronu v organismu 173 ± 73 ml/min a renální clearance byla 53 ± 29 ml/min. Nízká celková tělesná clearance a velký distribuční objem znamenal konečný eliminační poločas v plazmě přibližně 40 hodin. Deset procent pacientů má střední konečný eliminační poločas vyšší než 100 hodin.

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší pacienti

Věk neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Pohlaví

Pohlaví neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. Není zapotřebí žádné úpravy dávkování podle pohlaví.

Pediatrická populace

Farmakokinetická data pro stanovení jednotlivé i.v. dávky palonosetronu byla získána z podskupiny pediatrických pacientů ($n=280$) s nádorovým onemocněním, kteří dostávali dávku 10 mikrogramů/kg nebo 20 mikrogramů/kg. Při navýšení dávky z 10 mikrogramů/kg na 20 mikrogramů/kg bylo pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC, které bylo úměrné dávce. Po podání následující jednotlivé dávky intravenózní infuze palonosetronu 20 mikrogramů/kg bylo hlášeno, že dosažené maximální koncentrace v plazmě (C_T) na konci 15minutové infuze byly velmi variabilní ve všech věkových skupinách a měly tendenci být nižší u pacientů <6 let než u starších pediatrických pacientů. Medián poločasu po podání 20 mikrogramů/kg byl 29,5 hodin ve všech věkových skupinách a pohyboval se v rozmezí od asi 20 do 30 hodin napříč věkovými skupinami.

Celková hodnota tělesné clearance (l/hod/kg) u pacientů ve věku od 12 do 17 let byla podobná jako u zdravých dospělých. Nejsou zde žádné zjevné rozdíly v distribučním objemu, pokud je vyjádřen jako l/kg.

Tabulka 4. Farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní infuzi palonosetronu 20 mikrogramů/kg po dobu 15 minut a u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byly podávány dávky 3 mikrogramů/kg a 10 mikrogramů/kg jako intravenózní bolus

	Pediatričtí pacienti s nádorovým onemocněním ^a				Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním ^b	
	<2 roky	2 roky až <6 let	6 let až <12 let	12 let až <17 let	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , hodiny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	n=14	n=13	n=19	n=6	n=5
Clearance ^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)

Distribuční objem ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)
--	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

^a FK parametry vyjádřené jako geometrický průměr (CV – variační koeficient), s výjimkou T_{1/2}, který má hodnotu mediánu.

^b FK parametry vyjádřené jako aritmetický průměr (SD).

^c Clearance a distribuční objem u pediatrických pacientů byly vypočítány z obou skupin, 10 mikrogramů/kg a 20 mikrogramů/kg a upraveny dle hmotnosti. U dospělých jsou v názvu sloupců označeny různé úrovně dávkování.

^d Vss je hlášen u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním, zatímco Vz u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním.

Porucha funkce ledvin

Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neovlivňuje významně farmakokinetické parametry palonosetronu. Těžká porucha funkce ledvin snižuje renální clearance, nicméně celková tělesná clearance u těchto pacientů je podobná jako u zdravých subjektů. U pacientů s renální insuficiencí není zapotřebí žádná úprava dávkování. Pro pacienty, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici farmakokinetické údaje.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater neovlivňuje významně celkovou tělesnou clearance palonosetronu ve srovnání se zdravými subjekty. I když konečný eliminační poločas odstraňování a střední systémová expozice palonosetronu jsou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater zvýšeny, neopodstatňuje to snížení dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neklinické studie ukazují, že palonosetron může blokovat iontové kanály zapojené do ventrikulární depolarizace a repolarizace a prodloužit trvání akčního potenciálu pouze ve velmi vysokých koncentracích.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6).

Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (každá dávka způsobující nejméně třicetinasobek terapeutické expozice u lidí) podávané denně po dva roky způsobily zvýšenou míru výskytu jaterních tumorů, endokrinních neoplazmat (ve štítné žláze, hypofýze, pankreatu, dřeni nadledvinek) a kožních tumorů u laboratorních potkanů, ale ne u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že je palonosetron určen k jednorázové aplikaci u lidí, se tyto nálezy nepovažují za relevantní pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Dihydrát dinatrium-edetátu

Dihydrát natrium-citrátu

Monohydrát kyseliny citronové

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření injekční lahvičky

Po otevření injekční lahvičky přípravek ihned použijte.

Doba použitelnosti po naředění přípravku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku je naplněno do lahviček z čirého borosilikátového tubicového skla třídy I s krimpovacím hrdlem.

Injekční lahvičky jsou uzavřeny brombutylovými pryžovými zátkami a uzavřeny hliníkovými odtrhovacími uzávěry.

Injekční lahvičky jsou zabaleny do krabiček.

Velikost balení: 1 injekční lahvička po 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat.

Roztok má být před použitím vizuálně zkontrolován. Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky bez viditelných částic.

Lze ředit 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného.

Bylo prokázáno, že je přípravek kompatibilní s polypropylenovými (PP) a polykarbonátovými (PC) injekčními stříkačkami, polyetylenovými (PE), polypropylenovými (PP), polyvinylchloridovými (PVC) a ethylvinylacetátovými (EVA) infuzními vaky a PVC a PE hadičkami po naředění s 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057

Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

20/432/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 3. 2023