CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palonosetron Fresenius Kabi, 250 mikrogramów/5 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

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

4. SZCZEGÓŁOWE 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.

Palonosetron Fresenius Kabi jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 1 miesiąca życia i starszych w celu:
- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią przeciwnowotworową o silnym działaniu wymiotnym oraz 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
Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca życia do 17 lat)
20 mikrogramów/kg mc. (całkowita dawka maksymalna nie powinna przekraczać 1500 mikrogramów) palonosetronu w pojedynczej, 15-minutowej infuzji dożylnej rozpoczynającej się około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

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

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 dożylne.

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-HT_3, 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 przeciwarytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów leczniczych będących antagonistami 5-HT_3 należy wyrównać niedobory wynikające z hipokaliemii i hipomagnezemii. Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT_3 zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) oraz inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny 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 fiolkę, 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 dożylnej 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, chloropromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperydolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertraliną lub terbinafiną).

Kortykosteroidy
Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotoninergiczne (np. SSRIs i SNRIs)
Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT_3 oraz innych leków serotoninergicznych (w tym SSRIs oraz SNRIs).

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 obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem palonosetronu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥1/100 do <1/10) lub niezbyt często (≥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 działania niepożądane (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt częste działania niepożądane (≥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	

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste działania niepożądane (≥1/1 000 do <1/100)	Bardzo rzadkie działania niepożądane (<1/10 000)
Zaburzenia serca		Tachykardia, bradykardia, skurcze dodatkowe, niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zatokowe zaburzenia rytmu, skurcze dodatkowe nadkomorowe	
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		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	

° 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 µg/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 (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste działania niepożądane (≥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-HT_3, kod ATC: A04AA05.

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT_3 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/m^2 pc., karboplatynę, cyklofosfamid w dawce ≤1500 mg/m^2 pc. i doksorubicynę w dawce >25 mg/m^2 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/m^2 pc., cyklofosfamid w dawce >1500 mg/m^2 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 dotyczącego 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 α=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 milligramów (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 równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równoważność palonosetronu i porównywanego związku.
[c] Test chi-kwadrat; poziom istotności α=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 równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równoważność palonosteronu i porównywanego związku.
[c] Test chi-kwadrat; poziom istotności α=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 (moksyfloksacyna). 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 µg/kg mc. i 10 µg/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 palonosteronu w dawce 10 µg/kg mc. w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 µg/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 dożylnej 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/m^2 pc.), ifosfamidu, cisplatyny, daktynomycyny, karboplatyny oraz daunorubicyny. 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 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 wieloośrodkowym, 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. Pierwszorzędowy punkt końcowy, całkowitą odpowiedź (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 pierwszorzędowym 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 µg/kg mc.

Po trzykrotnym podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg co drugi dzień u 11 pacjentów z rakiem jądra, średni (± 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 osób, średni (± SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł 110 ± 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-HT_3. 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 ^{14}C, w jednorazowej dożylnej 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 µg/kg mc. lub 20 µg/kg mc. Po zwiększeniu dawki z 10 µg/kg mc. do 20 µg/kg mc. obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 µg/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 µg/kg mc. mieściła się w zakresie od około 20 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 z nowotworami z grupy dzieci i młodzieży, po dożylnej infuzji palonosetronu w dawce 20 µg/kg mc. w czasie 15 minut oraz u dorosłych pacjentów z nowotworami, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 µg/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 µg/kg**	**10 µg/kg**
	n=3	**n=5**	**n=7**	**n=10**	**n=6**	**n=5**
$AUC_{0-\infty}$ (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)
$t_{½}$ (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] (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 $T_{½}$, 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 µg/kg mc. oraz 20 µg/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. Dostepne 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 fiolki 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

Fiolka z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „tear-off”.
Wielkości opakowań: 1 lub 10 szklanych fiolek.

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.

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 23391

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