

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Palonozetron Kalceks 250 mikrograma otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).
Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.
pH je između 4,5-5,5.
Osmolalnost 280-310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Palonozetron Kalceks je u odraslih indiciran za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom karcinoma,
- sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma.

Palonozetron Kalceks je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom karcinoma i za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Palonozetron Kalceks treba primjenjivati samo prije kemoterapije. Ovaj lijek treba davati zdravstveni radnik pod odgovarajućim liječničkim nadzorom.

Doziranje

Odrasli

Doza od 250 mikrograma palonozetrona daje se u obliku jedne intravenske bolus injekcije, približno 30 minuta prije početka kemoterapije. Palonozetron Kalceks treba ubrizgati tijekom 30 sekundi.

Djelotvornost lijeka Palonozetron Kalceks u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih visoko emetogenom kemoterapijom može se povećati dodatnom primjenom kortikosteroida prije kemoterapije.

Starije osobe

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina):

Doza od 20 mikrograma/kg palonozetrona (maksimalna ukupna doza ne smije prelaziti 1500 mikrograma) daje se u obliku jedne intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta, s početkom od približno 30 minuta prije početka kemoterapije.

Sigurnost primjene i djelotvornost palonozetrona u djece mlađe od 1 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Postoje ograničeni podaci o primjeni palonozetrona za sprječavanje mučnine i povraćanja u djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Ne postoje podaci o bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju ovog lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska sadržaja kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili sa znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati. Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 750 mikrograma, zabilježena su dva slučaja konstipacije s fekalnom impakcijom, koja su zahtijevala hospitalizaciju.

Pri svim ispitivanim dozama, palonozetron nije izazvao klinički značajno produljenje QTc intervala. Temeljito ispitivanje upravo QT/QTc intervala, provedeno je u zdravih dobrovoljaca kako bi se dobili definitivni podaci o učinku palonozetrona na QT/QTc (vidjeti dio 5.1).

Međutim, kao i za druge antagoniste 5-HT₃, potreban je oprez pri primjeni palonozetrona u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala ili je vjerojatno da će se ono u njih pojaviti. To uključuje bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, nepravilnostima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili nepravilnosti elektrolita. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ukloniti prije primjene antagonista 5-HT₃.

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).

Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninskom sindromu.

Palonozetron se ne smije primjenjivati za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije, osim ako je to povezano sa sljedećom primjenom kemoterapije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Palonozetron se uglavnom metabolizira pomoću enzima CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira ni ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Kemoterapeutici

U nekliničkim ispitivanjima, palonozetron nije inhibirao antitumorsku aktivnost pet testiranih kemoterapeutika (cisplatin, ciklofosamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

Metoklopramid

U kliničkom ispitivanju nije ustanovljena značajna farmakokinetička interakcija između jedne intravenske doze palonozetrona i koncentracije oralnog metoklopramida, inhibitora CYP2D6, u stanju dinamičke ravnoteže.

Induktori i inhibitori CYP2D6

U farmakokinetičkoj analizi populacije pokazalo se da ne postoji značajan učinak na klirens palonozetrona kada je primijenjen s induktorima CYP2D6 (deksametazon i rifampicin) i inhibitorima (uključujući amiodaron, celekoksib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin).

Kortikosteroidi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s kortikosteroidima.

Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičnih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Drugi lijekovi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s analgeticima, antiemeticima/sredstvima protiv mučnine, spazmoliticima i antikolinergičkim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonozetronu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Nema iskustva s palonozetronom u trudnoći u ljudi. Stoga palonozetron ne smiju uzimati trudnice, osim ako liječnik smatra da je to prijeko potrebno.

Dojenje

S obzirom da ne postoje podaci o izlučivanju palonozetrona u majčino mlijeko, za vrijeme terapije treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema podataka o učinku palonozetrona na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Budući da palonozetron može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba na to upozoriti kada upravljaju vozilima ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima u odraslih s dozom od 250 mikrograma (ukupno 633 bolesnika) najčešće opažene nuspojave, barem moguće povezane s primjenom palonozetrona bile su glavobolja (9 %) i konstipacija (5 %).

U kliničkim ispitivanjima opažene su sljedeće nuspojave koje su možda ili vjerojatno bile povezane s primjenom palonozetrona.

Klasificirane su kao česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Vrlo rijetke nuspojave ($< 1/10\ 000$) bile su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar svake skupine svrstane po učestalosti, nuspojave koje slijede navedene su redoslijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) | Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) | Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) |
|---|---|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | | | Preosjetljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije i šok |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | Hiperkalijemija, metabolički poremećaji, hipokalcijemija, hipokalijemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjeni apetit | |
| Psihijatrijski poremećaji | | Anksioznost, euforično raspoloženje | |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja Vrtoglavica | Somnolencija, nesanica, parestezija, hipersomnija, periferna osjetilna neuropatija | |
| Poremećaji oka | | Nadraženost očiju, ambliopija | |
| Poremećaji uha i labirinta | | Bolest kretanja, tinitus | |
| Srčani poremećaji | | Tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole | |
| Krvožilni poremećaji | | Hipotenzija, hipertenzija, diskoloracija vena, distenzija vena | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | | Štucanje | |
| Poremećaji probavnog sustava | Zatvor Proljev | Dispepsija, bol u donjem dijelu trbuha, bol u gornjem | |

| | | | |
|--|--|---|---------------------------|
| | | dijelu trbuha, suha usta, flatulencija | |
| Poremećaji jetre i žuči | | Hiperbilirubinemija | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijski dermatitis, pruritički osip | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | Artralgija | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | Urinarna retencija, glikozurija | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | Astenija, pireksija, umor, osjećaj vrućine, simptomi slični gripi | Reakcija na mjestu uboda* |
| Pretrage | | Povišene transaminaze, produljen QT elektrokardiograma | |

° Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

* Uključuje sljedeće: žarenje, induracija, nelagoda i bol

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima sprječavanja mučnine i povraćanja izazvanih umjereno ili visoko emetogenom kemoterapijom, 402 bolesnika primila su jednu dozu palonozetrona (3, 10 ili 20 µg/kg). Za palonozetron su zabilježene sljedeće česte ili manje česte nuspojave, a učestalost nijedne od njih nije bila veća od 1 %.

| Klasifikacija organskih sustava | Često (≥1/100 i <1/10) | Manje često (≥1/1000 i <1/100) |
|--|------------------------|---|
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | Omaglica, diskinezija |
| Srčani poremećaji | | Produljen QT elektrokardiograma, poremećaj provodljivosti, sinusna tahikardija |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | | Kašalj, dispneja, epistaksa |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijski dermatitis, pruritus, kožni poremećaj, urtikarija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | Pireksija, bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, bol |

Nuspojave su procijenjene u pedijatrijskih bolesnika koji su primali palonozetron do 4 kemoterapijska ciklusa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U kliničkim ispitivanjima u odraslih korištene su doze do 6 mg. Skupina koja je primala najveću dozu pokazala je sličnu učestalost nuspojava kao i skupine koje su primale druge doze, a odgovori na dozu nisu opaženi. U vrlo malo vjerojatnom slučaju predoziranja lijekom Palonozetron Kalceks, treba pristupiti potpornom liječenju. Ispitivanja dijalize nisu bila provedena, međutim, zbog velikog volumena distribucije, dijaliza se ne čini djelotvornim liječenjem za predoziranje palonozetronom.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i sredstva protiv mučnine, antagonisti serotonina (5HT₃).
ATK oznaka: A04AA05.

Palonozetron je selektivni antagonist visokog afiniteta za 5HT₃ receptor.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na ukupno 1132 bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, ciklofosamid ≤ 1500 mg/m² i doksorubicin >25 mg/m², uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg (poluvijek 4 sata) ili dolazetronom 100 mg (poluvijek 7,3 sata) primijenjeno intravenski na dan 1, bez deksametazona.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na ukupno 667 bolesnika na visoko emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≥ 60 mg/m², ciklofosamid >1500 mg/m² i dakarbazin, uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg primijenjeno intravenski na dan 1. Prije kemoterapije, u 67 % bolesnika profilaktički je primijenjen deksametazon.

Ključna ispitivanja nisu bila osmišljena da bi procijenila djelotvornost palonozetrona u odgođenom početku mučnine i povraćanja. Antiemetička aktivnost promatrana je u trajanju 0-24 sata, 24-120 sati i 0-120 sati. Rezultati ispitivanja umjereno emetogene kemoterapije i ispitivanja visoko emetogene kemoterapije sažeto su prikazani u tablicama koje slijede.

Palonozetron nije bio inferioran u usporedbi s usporednim lijekovima u akutnoj fazi emeze u umjereno i visoko emetogenim okolnostima.

Iako se u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije pokazala usporedna djelotvornost palonozetrona u više ciklusa, 875 bolesnika uključena u tri ispitivanja faze 3 nastavila su sudjelovati u otvorenom ispitivanju sigurnosti i liječeni su palonozetronom 750 mikrograma do 9 dodatnih ciklusa kemoterapije. Sveukupna sigurnost održavana je tijekom svih ciklusa.

Tablica 1: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron

| | Palonozetron 250 mikrograma (n=189) | Ondanzetron 32 miligrama (n=185) | Delta | |
|--|---|--|-------|----------------------------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5 %-tni CI^b |
| 0-24 sata | 81,0 | 68,6 | 12,4 | [1,8 %, 22,8 %] |
| 24-120 sati | 74,1 | 55,1 | 19,0 | [7,5 %, 30,3 %] |
| 0-120 sati | 69,3 | 50,3 | 19,0 | [7,4 %, 30,7 %] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0-24 sata | 76,2 | 65,4 | 10,8 | NS |
| 24-120 sati | 66,7 | 50,3 | 16,4 | 0,001 |
| 0-120 sati | 63,0 | 44,9 | 18,1 | 0,001 |

| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
|--|------|------|------|---------------------------------|
| 0-24 sata | 60,3 | 56,8 | 3,5 | NS |
| 24-120 sati | 51,9 | 39,5 | 12,4 | NS |
| 0-120 sati | 45,0 | 36,2 | 8,8 | NS |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 2: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na dolazetron

| | Palonozetron 250 mikrograma (n=185) | Dolazetron 100 miligrama (n=191) | Delta | |
|--|---|--|-------|----------------------------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5 %-tni CI^b |
| 0-24 sata | 63,0 | 52,9 | 10,1 | [-1,7 %, 21,9 %] |
| 24-120 sati | 54,0 | 38,7 | 15,3 | [3,4 %, 27,1 %] |
| 0-120 sati | 46,0 | 34,0 | 12,0 | [0,3 %, 23,7 %] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0-24 sata | 57,1 | 47,6 | 9,5 | NS |
| 24-120 sati | 48,1 | 36,1 | 12,0 | 0,018 |
| 0-120 sati | 41,8 | 30,9 | 10,9 | 0,027 |
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
| 0-24 sata | 48,7 | 41,4 | 7,3 | NS |
| 24-120 sati | 41,8 | 26,2 | 15,6 | 0,001 |
| 0-120 sati | 33,9 | 22,5 | 11,4 | 0,014 |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 3: Postotak bolesnika^a s odgovorom prema skupinama liječenja i fazi u ispitivanju visoko emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron

| | Palonozetron 250 mikrograma (n=223) | Ondanzetron 32 miligrama (n=221) | Delta | |
|--|---|--|-------|----------------------------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5 %-tni CI^b |
| 0-24 sata | 59,2 | 57,0 | 2,2 | [-8,8 %, 13,1 %] |
| 24-120 sati | 45,3 | 38,9 | 6,4 | [-4,6 %, 17,3 %] |
| 0-120 sati | 40,8 | 33,0 | 7,8 | [-2,9 %, 18,5 %] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0-24 sata | 56,5 | 51,6 | 4,9 | NS |
| 24-120 sati | 40,8 | 35,3 | 5,5 | NS |
| 0-120 sati | 37,7 | 29,0 | 8,7 | NS |
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
| 0-24 sata | 53,8 | 49,3 | 4,5 | NS |
| 24-120 sati | 35,4 | 32,1 | 3,3 | NS |
| 0-120 sati | 33,6 | 32,1 | 1,5 | NS |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

- ^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.
- ^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Učinak palonozetrona na krvni tlak, brzinu srčanih otkucaja i parametre EKG-a uključujući QTc bio je usporediv s učinkom ondanzetrona i dolazetrona u kliničkim ispitivanjima kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja. U nekliničkim ispitivanjima palonozetron ima sposobnost blokade ionskih kanala uključenih u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te može produljiti trajanje akcijskog potencijala.

Učinak palonozetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, usporednom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom ispitivanju u odraslih muškaraca i žena. Cilj je bio procijeniti učinke i.v. primijenjenog palonozetrona u jednostrukim dozama od 0,25, 0,75 ili 2,25 mg na EKG 221 zdravog ispitanika. Ispitivanjem nije ustanovljen učinak na trajanje intervala QT/QTc, a također ni na bilo koji drugi interval EKG-a pri dozama do 2,25 mg. Nisu se pokazale klinički značajne promjene na brzinu srčanih otkucaja, atrioventrikularnu (AV) provodljivost i srčanu repolarizaciju.

Pedijatrijska populacija

Sprječavanje kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV):

Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 3 µg/kg i 10 µg/kg ispitivane su u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 72 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (12 bolesnika), 2 do 11 godina (31 bolesnik) i 12 do 17 godina (29 bolesnika) koji su primali visoko ili umjereno emetogenu kemoterapiju. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni uz jednu primijenjenu dozu. Varijabla primarne djelotvornosti bila je udio bolesnika s potpunim odgovorom (CR (engl. *complete response*), definiranim kao nepostojanje emetičke epizode i bez simptomatskog lijeka) tijekom prvih 24 sata nakon početka primjene kemoterapije. Djelotvornost nakon palonozetrona 10 µg/kg u usporedbi s palonozetronom 3 µg/kg bila je 54,1 % odnosno 37,1 %.

Djelotvornost palonozetrona u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti u kojemu se jedna intravenska infuzija palonozetrona uspoređivala s intravenskim režimom ondanzetrona. Ukupno 493 pedijatrijska bolesnika u dobi od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umjereno (69,2 %) ili visoko emetogenu kemoterapiju (30,8 %), liječena su palonozetronom u dozi od 10 µg/kg (najviše 0,75 mg), palonozetronom u dozi od 20 µg/kg (najviše 1,5 mg) ili ondanzetronom (3 x 0,15 mg/kg, najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta prije početka emetogene kemoterapije u 1. ciklusu. Većina bolesnika u svim terapijskim skupinama prethodno je primala kemoterapiju (78,5 %). Primijenjene emetogene kemoterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosfamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin i daunorubicin. Uz kemoterapiju u 55 % bolesnika primijenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod djelotvornosti bio je potpuni odgovor (Complete Response, CR) u akutnoj fazi prvog ciklusa kemoterapije, definiran kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog lijeka u prva 24 sata nakon početka kemoterapije. Djelotvornost se temeljila na dokazivanju neinferiornosti intravenski primijenjenog palonozetrona u usporedbi s intravenskim ondanzetronom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5 %, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonozetron minus intravenski ondanzetron, bila veća od -15 %. U skupinama koje su primale palonozetron 10 µg/kg i 20 µg/kg te u skupini koja je primala ondanzetron, udio bolesnika s potpunim odgovorom CR_{0-24h} bio je 54,2 %, 59,4 % i 58,6 %. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5 % (Mantel-Haenszelov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR_{0-24h} između palonozetrona u dozi od 20 µg/kg i ondanzetrona iznosio [-11,7 %, 12,4 %], doza palonozetrona od 20 µg/kg dokazala je neinferiornost prema ondanzetronu.

Iako je ovo ispitivanje pokazalo da je za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom pedijatrijskim bolesnicima potrebna veća doza palonozetrona nego odraslim bolesnicima, profil sigurnosti podudara se s profilom ustanovljenim u odraslih (vidjeti dio 4.8). Farmakokinetičke informacije navedene su u dijelu 5.2.

Sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV):

Provedena su dva pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 1 µg/kg i 3 µg/kg uspoređivala se u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 150 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (7 bolesnika), 2 do 11 godina (96 bolesnika) i 12 do 16 godina (47 bolesnika) koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni u jednoj ispitivanoj skupini. Udio bolesnika bez emeze u trajanju od 0-72 sata poslije operacije bio je sličan nakon primjene palonozetrona 1 µg/kg ili 3 µg/kg (88 % naspram 84 %). Drugo pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, randomizirano ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom, provedeno na usporednim skupinama, u kojemu se jedna doza i.v. palonozetrona (1 µg/kg, najviše 0,075 mg) uspoređivala s i.v. ondanzetronom. Sudjelovalo je ukupno 670 pedijatrijskih kirurških bolesnika u dobi od 30 dana do 16,9 godina. Primarni ishod djelotvornosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primjene antiemetičkog simptomatskog lijeka) tijekom prva 24 sata poslije operacije bilo je postignuto u 78,2 % bolesnika u skupini koja je primala palonozetron i 82,7 % u skupini koja je primala ondanzetron. Uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od -10 %, prema Mantel-Haenszelovom statističkom intervalu pouzdanosti za neinferiornost prilagođenom za slojeve za razliku u primarnom ishodu, potpuni odgovor (CR), bio je [-10,5, 1,7 %]; dakle, neinferiornost nije dokazana. Ni u jednoj liječenoj skupini nije bila ugrožena sigurnost.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, poslije početnog pada koncentracije u plazmi slijedi sporo izlučivanje iz tijela s prosječnim terminalnim poluvijekom eliminacije od otprilike 40 sati.

U zdravih ispitanika i u bolesnika s karcinomom, prosječna maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\infty}$) obično su proporcionalne dozi u rasponu doze od 0,3–90 µg/kg.

U 11 bolesnika s rakom testisa, nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jednom svaki drugi dan kroz 3 doze, prosječna vrijednost (\pm SD) porasta koncentracije u plazmi od 1. dana do 5. dana iznosila je 42 ± 34 %. Nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jedanput na dan tijekom 3 dana u 12 zdravih ispitanika, prosječna vrijednost (\pm SD) porasta koncentracije palonozetrona u plazmi od 1. do 3. dana iznosila je 110 ± 45 %.

Farmakokinetičke simulacije pokazuju da je sveukupna izloženost ($AUC_{0-\infty}$) dozi od 0,25 mg palonozetrona intravenski primijenjenog jedanput na dan tijekom 3 uzastopna dana, bila slična jednoj intravenskoj dozi od 0,75 mg, iako je C_{max} jedne doze od 0,75 mg bio viši.

Distribucija

Palonozetron se u preporučenoj dozi naširoko raspođjeljuje po tijelu, uz volumen distribucije od približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Palonozetron se izlučuje dvojnim putem; oko 40 % uklanja se bubregom a približno 50 % metaboliziranog lijeka tvori dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1 % djelovanja palonozetrona kao antagonista 5HT₃ receptora. Metabolička *in vitro* ispitivanja pokazala su da je u metabolizam palonozetrona uključen enzim CYP2D6, a u manjoj mjeri izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2. Međutim, klinički farmakokinetički parametri između sporih i brzih metabolizatora supstrata CYP2D6 nisu značajno različiti. Palonozetron ne inhibira i ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon jedne intravenske doze od 10 mikrograma/kg [¹⁴C]-palonozetrona, otprilike 80 % doze izluči se unutar 144 sata u mokraći, pri čemu palonozetron predstavlja približno 40 % primijenjene doze kao nepromijenjena djelatna tvar. U zdravih ispitanika, nakon jedne intravenske primjene u bolusu, ukupni

tjelesni klirens palonozetrona iznosio je 173 ± 73 ml/min a bubrežni klirens bio je 53 ± 29 ml/min. Nizak ukupni tjelesni klirens i veliki volumen distribucije rezultirao je terminalnim poluvijekom eliminacije u plazmi od približno 40 sati. Deset posto bolesnika ima terminalni poluvijek eliminacije dulji od 100 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

Dob ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. U bolesnika starije dobi nije potrebno prilagođavanje doze.

Spol

Spol ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na spol.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za jednu i.v. dozu palonozetrona dobiveni su iz podskupine pedijatrijskih bolesnika s karcinomom (n=280) koji su primili 10 µg/kg ili 20 µg/kg. Kada je doza povećana s 10 µg/kg na 20 µg/kg opažen je porast srednje vrijednosti AUC-a proporcionalan dozi. Nakon jednokratne intravenske infuzije palonozetrona u dozi od 20 µg/kg, vršne koncentracije u plazmi (C_T) zabilježene na kraju 15-minutne infuzije bile su visoko varijabilne u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi <6 godina kretale su se u nižim vrijednostima nego u starijih pedijatrijskih bolesnika. Medijan poluvijeka iznosio je 29,5 sati u svim dobnim skupinama i nakon primjene doze od 20 µg/kg raspon mu je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim dobnim skupinama.

Ukupni tjelesni klirens (l/h/kg) u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina bio je sličan onome u zdravih odraslih osoba. Nije bilo prividnih razlika u volumenu distribucije kada je izražen u l/kg.

Tablica 4: Farmakokinetički parametri u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije palonozetrona u dozi od 20 µg/kg tijekom 15 minuta i u odraslih bolesnika s karcinomom koji su primili palonozetron u dozi od 3 i 10 µg/kg u intravenskoj bolus injekciji

| | Pedijatrijski bolesnici s karcinomom ^a | | | | Odrasli bolesnici s karcinomom ^b | |
|--|---|-----------------|----------------|-----------------|---|----------------|
| | < 2 god | 2 do < 6 god | 6 do < 12 god | 12 do < 17 god | 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} , sati | 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) |
| Volumen distribucije ^{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 Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za T_{1/2} koji je medijan vrijednosti.

^b Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

^c Klirens i volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika izračunati su prilagođeno za težinu, kombinirano za obje dozne skupine od 10 µg/kg i 20 µg/kg. Za odrasle bolesnike različite razine doza naznačene su u naslovima stupaca.

^d Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) naveden je za pedijatrijske bolesnike s karcinomom, a konačni volumen distribucije (V_z) za odrasle bolesnike s karcinomom.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Teška oštećenja smanjuju bubrežni klirens, međutim, ukupni tjelesni klirens u tih bolesnika sličan je onome u zdravih ispitanika. Prilagođavanje doze za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno. Ne postoje farmakokinetički podaci za bolesnike na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i prosječna sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, smanjenje doze nije potrebno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produžiti trajanje akcijskog potencijala.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6).

Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (jedna doza najmanje 30 puta veća od doze primijenjene u terapijske svrhe u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine prouzročile su povećanu učestalost tumora jetre, neoplazme endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi) i tumore kože u štakora ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu potpuno poznati, ali budući da se radi o visokim dozama a palonozetron je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnima za kliničku uporabu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
dinatrijev edetat
natrijev citrat
citratna kiselina hidrat
koncentrirana kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon otvaranja bočice

Upotrijebite odmah nakon otvaranja bočice.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je u 48 sati na 25 °C i 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovora je korisnik, a ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrijeđivanja nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine je napunjeno prozirnim borosilikatnim staklenim bočicama tipa I. Bočice su zatvorene čepovima od brombutilne gume i zapečaćene aluminijskim „flip-off“ zaštitnim poklopcem. Bočice su pakirane u kutije.

Veličina pakiranja: 1 bočica od 5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Svu neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.

Prije upotrebe otopinu je potrebno vizualno pregledati. Trebaju se koristiti samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

Može se razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida za infuziju.

Pokazalo se da je proizvod kompatibilan sa štrcaljkama od polipropilena (PP) i polikarbonata (PC), polietilenom (PE), polipropilenom (PP), polivinil kloridom (PVC) i etil vinil acetatom (EVA) nakon infuzijskih vrećica te PVC i PE cijevima razrijeđivanje s 0,9% otopinom natrijevog klorida za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-535362574

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.03.2023.