

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palonosetron Fresenius Kabi 250 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme (sub formă de clorhidrat).
Fiecare seringă preumplută a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 0,2 mmol per seringă preumplută.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile.

pH	4,7 – 5,3
Osmolalitate	270 – 330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Palonosetron Fresenius Kabi este indicat la adulți pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături asociate chimioterapiei antineoplazice înalt emetogene,
- prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei antineoplazice moderat emetogene.

4.2 Doze și mod de administrare

Palonosetron Fresenius Kabi trebuie utilizat numai înainte de administrarea chimioterapiei. Acest medicament trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății sub supraveghere medicală adecvată.

Doze Adulți

Se administrează palonosetron 250 micrograme în bolus intravenos unic, cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei. Palonosetron Fresenius Kabi trebuie injectat în decurs de 30 de secunde.

Eficacitatea Palonosetron Fresenius Kabi în prevenirea simptomelor de greață și vărsături induse de

chimioterapia antineoplazică înalt emetogenă poate fi amplificată prin asocierea unui corticosteroid, administrat înainte de chimioterapie.

Persoane vârstnice

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Palonosetron Fresenius Kabi în seringă preumplută nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți. Pentru această grupă de pacienți poate fi utilizat Palonosetron Fresenius Kabi, condiționat în flacoane.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date despre pacienți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea seringilor preumplute, a se vedea pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece palonosetronul poate prelungi durata tranzitului intestinal la nivelul intestinului gros, pacienții cu antecedente de constipație sau cu semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrarea medicamentului. În asociere cu administrarea palonosetron 750 micrograme, s-au raportat două cazuri de constipație cu formare de fecalom, care au necesitat spitalizare.

Pentru toate dozele testate, palonosetronul nu a indus prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTc. S-a efectuat un studiu specific, amănunțit, privind QT/QTc, la voluntari sănătoși, pentru obținerea unor date concludente care să demonstreze efectul palonosetronului asupra QT/QTc (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, ca și în cazul altor antagoniști ai 5-HT₃, se recomandă utilizarea cu precauție a palonosetronului la pacienți care prezintă sau care sunt predispuși să prezinte prelungirea intervalului QT. Acest grup include pacienți cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere, precum și pacienți care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care provoacă prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării antagonistului de receptor 5-HT₃.

Au existat raportări privind apariția sindromului serotoninergic în cazul administrării antagoniștilor 5-HT₃ în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților în vederea detectării simptomelor asemănătoare sindromului serotoninergic.

Palonosetron Fresenius Kabi nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul stării de greață sau vărsăturilor în zilele succesive chimioterapiei, dacă nu se asociază cu administrarea altei chimioterapii.

Acest medicament conține sodiu 4,55 mg per seringă preumplută, echivalent cu 0,23% din doza

maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6 și, în mică măsură, de izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 în concentrații semnificative din punct de vedere clinic.

Medicamente chimioterapice

În studiile non-clinice, palonosetronul nu a inhibat activitatea antitumorală a celor cinci medicamente chimioterapice testate (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina și mitomicina C).

Metoclopramid

Într-un studiu clinic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative între o doză unică de palonosetron administrată intravenos și concentrația la starea de echilibru a metoclopramidului administrat pe cale orală, care este un inhibitor al CYP2D6.

Inductori și inhibitori ai CYP2D6

Într-o analiză farmacocinetică populațională s-a demonstrat că nu a existat niciun efect semnificativ asupra clearance-ului palonosetronului atunci când a fost administrat în asociere cu inductori (dexametazonă și rifampicină) și inhibitori (inclusiv amiodaronă, celecoxib, clorpromazină, cimetidină, doxorubicină, fluoxetină, haloperidol, paroxetină, chinidină, ranitidină, ritonavir, sertralina sau terbinafină) ai CYP2D6.

Corticosteroizi

Palonosetronul a fost administrat în condiții de siguranță cu corticosteroizi.

Medicamente serotonergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte privind apariția sindromului serotonergic în urma administrării concomitente a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotonergice (inclusiv ISRS și IRSN).

Alte medicamente

Palonosetronul a fost administrat în condiții de siguranță cu medicamente analgezice, antiemetice/medicamente pentru combaterea senzației de greață, antispastice și anticolinergice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru palonosetron nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate, obținute din studiile efectuate la animale (vezi pct. 5.3). Nu există experiență privind administrarea palonosetronului la om în timpul sarcinii. Prin urmare, palonosetronul trebuie utilizat la femei gravide numai dacă medicul consideră că administrarea medicamentului este esențială.

Alăptarea

Deoarece nu există date referitoare la excreția palonosetronului în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul terapiei.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul palonosetronului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece palonosetronul poate produce amețeli, somnolență sau fatigabilitate, pacienții trebuie

atenționați, în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice la adulți, în care s-a utilizat doza de 250 micrograme (la un număr total de 633 de pacienți), reacțiile adverse observate cel mai frecvent, cel puțin posibil asociate administrării de palonosetron, au fost cefaleea (9%) și constipația (5%).

În studii clinice au fost observate următoarele reacții adverse (RA) ca fiind posibil sau probabil asociate administrării de palonosetron. Acestea au fost clasificate ca frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$). Reacții adverse foarte rare ($< 1/10000$) au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	RA frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)	RA foarte rare ^o ($< 1/10000$)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, anafilaxie, reacții anafilactice/ anafilactoidice și șoc
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperkaliemie, tulburări metabolice, hipocalcemie, hipokaliemie, anorexie, hiperglicemie, diminuarea apetitului	
Tulburări psihice		Anxietate, stare euforică	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli	Somnolență, insomnie, parestezii, hipersomnie, neuropatie senzorială periferică	
Tulburări oculare		Iritație oculară, ambliopie	
Tulburări acustice și vestibulare		Rău de mișcare, tinnitus	
Tulburări cardiace		Tahicardie, bradicardie, extrasistole, ischemie miocardică, tahicardie sinusală, aritmie sinusală, extrasistole supraventriculare	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, modificare de culoare a venelor, distensie a venelor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Diaree	Dispepsie, durere abdominală, durere în abdomenul superior, xerostomie, flatulență	
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, erupție cutanată pruriginoasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	

Aparate, sisteme și organe	RA frecvente (≥1/100 până la <1/10)	RA mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	RA foarte rare ^o (<1/10000)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, glicozurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, febră, fatigabilitate, senzație de căldură, sindrom pseudogripal	Reacții la nivelul locului de injectare*
Investigații diagnostice		Valori crescute ale transaminazelor, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	

^o din experiența dobândită după punerea pe piață a medicamentului

* include următoarele: senzație de arsură, indurație, disconfort și durere

Copii și adolescenți

În studiile clinice la copii și adolescenți privind prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapia moderat sau înalt emetogenă, s-a administrat o doză unică de palonosetron (3, 10 sau 20 mcg/kg) unui număr de 402 pacienți. Următoarele reacții adverse frecvente sau mai puțin frecvente au fost raportate pentru palonosetron, dar niciuna nu a fost raportată cu o frecvență > 1%.

Aparate, sisteme și organe	RA frecvente (≥1/100 până la <1/10)	RA mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, diskinezie
Tulburări cardiace		Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tulburări de conducere, tahicardie sinusală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee, epistaxis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, prurit, afecțiuni cutanate, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, durere la locul de injectare, reacție la locul de injectare, durere

Reacțiile adverse au fost evaluate la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat palonosetron în timpul a până la 4 cicluri de chimioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478-RO
 Tel: +4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În studiile clinice la adulți s-au utilizat doze de până la 6 mg. Grupul la care s-a administrat cea mai mare doză a prezentat o incidență a reacțiilor adverse similară celei observate la alte grupuri și nu s-au observat efecte dependente de doza administrată. În cazul puțin probabil al producerii unui supradozaj cu Palonosetron Fresenius Kabi, acesta trebuie abordat prin măsuri terapeutice de susținere. Nu au fost efectuate studii în condiții de dializă, cu toate acestea, datorită volumului mare de distribuție, este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de tratament a supradozajului cu Palonosetron Fresenius Kabi.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃), codul ATC: A04AA05.

Palonosetronul este un antagonist selectiv, cu afinitate crescută, al receptorilor 5HT₃.

În două studii randomizate, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 1132 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie moderat emetogenă care a inclus cisplatină ≤ 50 mg/m², carboplatină, ciclofosfamidă ≤ 1500 mg/m² și doxorubicină > 25 mg/m², s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg (timp de înjumătățire plasmatică 4 ore) sau ale dolasetronului în doză de 100 mg (timp de înjumătățire plasmatică 7,3 ore) administrate intravenos în Ziua 1, fără administrare de dexametazonă.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 667 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie înalt emetogenă care a inclus cisplatină ≥ 60 mg/m², ciclofosfamidă > 1500 mg/m² și dacarbazină, s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg, administrat intravenos în Ziua 1. S-a administrat profilactic dexametazonă înainte de chimioterapie la 67% dintre pacienți.

Studiile pivot nu au fost concepute pentru a evalua eficacitatea palonosetronului la greața și vărsăturile cu debut întârziat. Activitatea antiemetică a fost observată în decurs de 0-24 ore, 24-120 ore și 0-120 ore.

Rezultatele studiilor privind chimioterapia moderat emetogenă și ale studiului privind chimioterapia înalt emetogenă sunt rezumate în tabelele următoare.

Palonosetronul nu a fost inferior față de comparatori în tratamentul fazei acute a emezei, atât în cazul tratamentului moderat emetogen cât și în cazul tratamentului înalt emetogen.

Deși nu s-a demonstrat eficacitatea relativă a palonosetronului în cicluri multiple de administrare, în cadrul studiilor clinice controlate, 875 de pacienți incluși în trei studii de fază 3 au continuat în cadrul unui studiu deschis de siguranță și au fost tratați cu 750 micrograme de palonosetron, timp de până la 9 cicluri suplimentare de chimioterapie. Siguranța generală s-a menținut pe parcursul tuturor ciclurilor de tratament.

Tabelul 1: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, comparativ cu ondansetron

	Palonosetron 250 micrograme (n=189)	Ondansetron 32 miligrame (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				ÎÎ 97,5%^b
0 – 24 ore	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 – 120 ore	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 – 120 ore	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ore	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ore	63,0	44,9	18,1	0,001
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ore	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ore	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15% demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 2: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, comparativ cu dolasetron

	Palonosetron 250 micrograme (n=185)	Dolasetron 100 miligrame (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (Fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				ÎÎ 97,5%^b
0 – 24 ore	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 ore	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 ore	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ore	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ore	41,8	30,9	10,9	0,027
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ore	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ore	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15% demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 3: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei înalt emetogene, comparativ cu ondansetron

	Palonosetron 250 micrograme (n=185)	Ondansetron 32 miligrame (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (Fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				Î 97,5%^b
0 – 24 ore	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 ore	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 ore	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ore	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ore	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15% demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

În studiile clinice CINV, efectele palonosetronului asupra presiunii sanguine, frecvenței cardiace și parametrilor ECG, incluzând QTc, au fost comparabile cu cele ale ondansetronului și dolasetronului. În studiile non-clinice, palonosetronul prezintă capacitatea de a bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și de a prelungi durata potențialului de acțiune.

Efectul palonosetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, paralel, controlat cu placebo și pozitiv (moxifloxacină), la pacienți adulți, bărbați și femei. Obiectivul a constat în evaluarea efectelor asupra ECG în cazul administrării i.v. a palonosetronului, în doze unice de 0,25, 0,75 sau 2,25 mg, la 221 subiecți sănătoși. La doze de până la 2,25 mg, studiul nu a demonstrat niciun efect asupra duratei intervalului QT/QTc și nici asupra oricărui alt interval ECG. Nu s-au evidențiat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare (AV) și repolarizării cardiace.

Copii și adolescenți

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV):

Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ au fost investigate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 72 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (12 pacienți), 2 până la 11 ani (31 pacienți) și 12 până la 17 ani (29 pacienți), cărora li s-a administrat chimioterapie puternic sau moderat emetogenă. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță la nicio valoare a dozei. Principala variabilă a eficacității a fost constituită de proporția de pacienți cu răspuns complet (RC, definit ca absența episoadelor emetice și lipsa administrării medicației de urgență) în primele 24 de ore după începerea administrării chimioterapiei. Eficacitatea după administrarea dozei de palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, comparativ cu doza de palonosetron de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a fost de 54,1%, respectiv 37,1%.

Eficacitatea palonosetronului pentru prevenirea stării de greață și a vărsăturilor induse de chimioterapie la copiii și adolescenții cu cancer a fost demonstrată în cadrul unui al doilea studiu pivot de non-inferioritate, în care efectele administrării unei perfuzii intravenoase unice cu palonosetron au fost comparate cu cele ale unei scheme terapeutice cu ondansetron i.v. Unui număr total de 493 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 64 zile și 16,9 ani, cărora li s-a administrat chimioterapie moderat (69,2%) sau înalt emetogenă (30,8%), a fost administrat tratament cu palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maxim 0,75 mg), palonosetron 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maxim 1,5 mg) sau ondansetron

(3 x 0,15 mg/kg, doză totală maximă de 32 mg) cu 30 minute înainte de începerea chimioterapiei emetogene, în cadrul Ciclului 1. Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament (78,5%) a fost tratată anterior prin chimioterapie. Chimioterapia emetogenă administrată a inclus doxorubicină, ciclofosamidă (<1500 mg/m²), ifosfamidă, cisplatină, dactinomycină, carboplatină și daunorubicină. La 55% dintre pacienți, s-a administrat tratament adjuvant cu corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, în asocieră cu chimioterapia. Criteriul principal privind eficacitatea a fost răspunsul complet în faza acută a primului ciclu de chimioterapie, definit prin absența vărsăturilor, a senzației de greață și lipsa administrării medicației de urgență în primele 24 ore de la începerea chimioterapiei. Eficacitatea a fost bazată pe demonstrarea non-inferiorității palonosetronului administrat intravenos, comparativ cu ondansetronul administrat intravenos. Criteriile de non-inferioritate au fost întrunite dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 97,5% pentru diferența dintre ratele de răspuns complet între doza de palonosetron administrat intravenos și doza de ondansetron administrat intravenos a fost mai mare de -15%. În grupele de pacienți la care s-a administrat palonosetron 10 μg/kg, 20 μg/kg și ondansetron, proporția de pacienți cu RC_{0-24 ore} a fost de 54,2%, 59,4% și 58,6%. Având în vedere faptul că intervalul de încredere de 97,5% (testul Mantel-Haenszel de ajustare stratificată) privind diferența în RC_{0-24h} între palonosetron 20 μg/kg și ondansetron a fost de [-11,7%, 12,4%], doza de palonosetron 20 μg/kg a demonstrat non-inferioritatea față de ondansetron.

Deși acest studiu a demonstrat că la copii și adolescenți este necesară o doză de palonosetron mai mare decât cea administrată adulților pentru a preveni grețurile și vărsăturile induse de chimioterapie, profilul de siguranță este compatibil cu profilul stabilit la adulți (vezi pct. 4.8). Informațiile referitoare la farmacocinetică sunt prezentate la pct. 5.2.

Prevenirea stării de greață și vărsăturilor postoperatorii (PONV):

Au fost efectuate două studii la copii și adolescenți. În cadrul primului studiu clinic, au fost comparate siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 1 μg/kg și 3 μg/kg, la 150 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (7 pacienți), 2 până la 11 ani (96 pacienți) și 12 până la 16 ani (47 pacienți), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale electivă. Nu au fost evidențiate probleme de siguranță în niciun grup de tratament. Proporția pacienților care nu au prezentat emeză în termen de 0-72 de ore postoperator a fost similară după administrarea palonosetronului în doză de 1 μg/kg sau 3 μg/kg (88% comparativ cu 84%).

Al doilea studiu efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de non-inferioritate, multicentric, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, randomizat, cu grupuri paralele, cu control activ, cu doză unică, care a comparat palonosetronul administrat i.v. (1 μg/kg, max. 0,075 mg) cu ondansetronul administrat i.v. La acest studiu a participat un număr total de 670 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 30 zile și 16,9 ani, cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală. Criteriul principal privind eficacitatea, răspunsul complet (RC: absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 ore după intervenția chirurgicală a fost întrunit la 78,2% dintre pacienții din grupul cu palonosetron și la 82,7% dintre pacienții din grupul cu ondansetron. Având în vedere limita de non-inferioritate de -10% specificată în prealabil, intervalul de încredere privind non-inferioritatea statistică pe baza testului Mantel-Haenszel de ajustare stratificată pentru diferența în ceea ce privește criteriul principal, răspunsul complet (RC), a fost de [-10,5, 1,7%]; prin urmare, non-inferioritatea nu a fost demonstrată. Nu au fost evidențiate aspecte noi privind siguranța în niciunul dintre grupurile de tratament.

A se vedea pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, reducerea inițială a concentrațiilor plasmatice este urmată de o eliminare lentă din organism, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal de aproximativ 40 de ore. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC_{0-∞}) sunt, în general, proporționale cu doza în intervalul de doze cuprins între 0,3-90 μg/kg, administrate la voluntari sănătoși și pacienți cu cancer.

În urma administrării intravenoase a palonosetronului în doză de 0,25 mg la fiecare două zile, pentru 3 doze, la 11 pacienți cu cancer testicular, creșterea medie (\pm DS) a concentrației plasmatice din ziua 1 până în ziua 5 a fost de $42 \pm 34\%$. După administrarea intravenoasă a palonosetronului în doză de 0,25 mg o dată pe zi, timp de 3 zile, la 12 subiecți sănătoși, creșterea medie (\pm DS) a concentrației plasmatice a palonosetronului din ziua 1 până în ziua 3 a fost de $110 \pm 45\%$.

Simulările farmacocinetice indică faptul că expunerea totală ($ASC_{0-\infty}$) în cazul unei doze de 0,25 mg palonosetron administrat pe cale intravenoasă, o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive, a fost similară celei obținute în cazul unei doze intravenoase unice de 0,75 mg; cu toate acestea, C_{max} a fost mai mare în cazul dozei unice de 0,75 mg.

Distribuție

Palonosetronul, administrat în doza recomandată, este larg distribuit în organism, având un volum de distribuție de aproximativ 6,9 – 7,9 l/kg. Palonosetronul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 62%.

Metabolizare

Palonosetronul este eliminat pe două căi, aproximativ 40% este eliminat pe cale renală iar aproximativ 50% este metabolizat, rezultând doi metaboliți principali, care posedă mai puțin de 1% din activitatea antagonistă a receptorilor 5HT₃ a palonosetronului. Studiile *in vitro* ale metabolizării au evidențiat că izoenzimele CYP2D6 și, în mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii clinici farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între cei care metabolizează slab sau intens substraturile CYP2D6. În concentrații semnificative clinic, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Eliminare

După administrarea unei doze unice intravenoase de 10 micrograme/kg [¹⁴C]-palonosetron, aproximativ 80% din doza administrată s-a regăsit în urină, în decurs de 144 de ore, palonosetronul, ca substanță activă nemodificată, reprezentând aproximativ 40% din doza administrată. După administrarea intravenoasă în bolus unic la voluntari sănătoși, clearance-ul total al palonosetronului a fost de 173 ± 73 ml/min, iar clearance-ul renal a fost de 53 ± 29 ml/min. Clearance-ul total scăzut și volumul mare de distribuție determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, de aproximativ 40 de ore. La zece la sută dintre pacienți, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, este mai mare de 100 de ore.

Farmacocinetica în cadrul grupelor speciale de pacienți

Persoane vârstnice

Vârsta nu influențează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Sex

Sexul nu influențează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice după administrarea i.v. a unei doze unice de palonosetron au fost obținute de la un subgrup de pacienți copii și adolescenți cu cancer (n=280), cărora li s-a administrat o doză de 10 μ g/kg sau 20 μ g/kg. Atunci când doza a fost crescută de la 10 μ g/kg la 20 μ g/kg, s-a observat o creștere a ASC medie, proporțională cu doza. După o perfuzie intravenoasă cu doză unică de palonosetron 20 μ g/kg, concentrațiile plasmatice maxime (C_T), raportate la sfârșitul perfuziei cu durata de 15 minute, au prezentat o variabilitate crescută la toate grupele de vârstă și au avut tendința de a fi mai scăzute la pacienții cu vârsta <6 ani, comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu vârstă mai mare. Timpul median de înjumătățire plasmatică a fost de 29,5 ore la toate grupele de vârstă și a fost cuprins între 20 și 30 ore la toate grupele de vârstă, după administrarea dozei de 20 μ g/kg.

Clearance-ul total al organismului (l/h și kg) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost

similar celui de la adulții sănătoși. Nu există diferențe aparente în ceea ce privește volumul de distribuție exprimat în l/kg.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu cancer, după administrarea de palonosetron 20 μg/kg prin perfuzie intravenoasă, în decurs de 15 minute și la pacienții adulți cu cancer cărora li s-au administrat doze de palonosetron de 3 și 10 μg/kg, prin injecție intravenoasă în bolus.

	Pacienți copii și adolescenți cu cancer ^a				Pacienți adulți cu cancer ^b	
	<2 ani	2 până la <6 ani	6 până la <12 ani	12 până la <17 ani	3,0 μg/kg	10 μg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
ASC _{0-∞} , ore • 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} , ore	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/oră/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)
Volum de distribuție ^{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 Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția t_{1/2}, care este exprimat prin valori mediane.

^b Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie aritmetică (DS)

^c Clearance-ul și Volumul de distribuție la pacienții copii și adolescenți au fost calculate pentru grupurile cu doze de 10 μg/kg și 20 μg/kg combinat și sunt ajustate în funcție de greutate. La adulți, valorile diferite ale dozelor sunt indicate în titlul coloanei.

^d Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat V_{ss}, în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat V_z.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu afectează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Insuficiența renală severă determină diminuarea clearance-ului renal, dar, cu toate acestea, clearance-ul total al acestor pacienți este similar cu cel al voluntarilor sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice despre pacienții hemodializați.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu afectează în mod semnificativ clearance-ul total al palonosetronului, comparativ cu voluntarii sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal și expunerea sistemică medie ale palonosetronului au valori crescute la pacienții cu insuficiență hepatică severă, acestea nu fac necesară reducerea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile non-clinice au evidențiat că palonosetronul, doar în concentrații foarte mari, poate determina blocarea canalelor ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și prelungește durata potențialului de acțiune.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 4.6).

Palonosetronul nu are efect mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 30 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om) administrate zilnic, timp de doi ani, au determinat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, neoplaziilor endocrine (tiroidiene, hipofizare, pancreatice, medulosuprarenaliene) și a tumorilor cutanate la șobolan dar nu la șoarece. Mecanismele care stau la baza acestor efecte nu sunt pe deplin înțelese, dar datorită dozelor mari utilizate și deoarece Palonosetron Fresenius Kabi este destinat administrării în doze unice la om, aceste descoperiri nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Edetat disodic
Citrát de sodiu (E331)
Acid citric (E330)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
După deschiderea seringii preumplute, utilizați imediat și aruncați orice cantitate de soluție neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi preumplute din plastic, alcătuite din corp, fabricat din copolimer cicloolefinic, cu vârful pistonului și capacul de protecție din cauciuc halobutilic.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 seringă preumplută din plastic

Cutie cu 10 seringi preumplute din plastic

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Destinat unei singure administrări, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizarea seringilor preumplute:

Trebuie asigurată sterilitatea. Suprafața exterioară a seringii și pistonul nu sunt sterile!

- 1) Scoateți seringă din ambalaj.
- 2) Îndepărtați capacul de protecție și conectați linia de perfuzie, acul sau cateterul la seringă. Eliminați bula de aer (o mică bulă de aer poate rămâne), iar administrarea seringii gata de utilizare poate fi efectuată manual.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13950/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: septembrie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021