

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

POMINOL 250 mikrogramů injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).

Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

pH roztoku 4,5 - 5,5.

Osmolalita 270-310 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

POMINOL je indikován u dospělých k:

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

POMINOL je indikován u pediatrických pacientů od 1 měsíce a starších k:

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

##### Dávkování

##### *Dospělí*

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

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

##### *Starší lidé*

U starších lidí není nutné dávku nijak upravovat.

##### *Pediatrická populace*

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

20 mikrogramů/kg (maximální celková dávka nemá překročit 1500 mikrogramů) palonosetronu se podává jako jednorázová intravenózní infuze v délce 15 minut přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie.

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

#### Způsob podání

K intravenóznímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

Nicméně, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT<sub>3</sub>, se musí při podávání palonosetronu u pacientů, u nichž došlo k prodloužení intervalu QT či je u nich takový vývoj pravděpodobný, postupovat opatrně. Tyto podmínky zahrnují pacienty, kteří mají v osobní či rodinné anamnéze prodloužení intervalu QT, abnormální hladiny elektrolytů, městnavé srdeční selhání, bradyarytmie, poruchy srdeční vodivosti, a pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení intervalu QT nebo abnormálním hladinám elektrolytů. Před podáním antagonistů 5-HT<sub>3</sub> je nutné napravit hypokalemii a hypomagnezémii.

Při použití antagonistů 5-HT<sub>3</sub> buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se odpovídající sledování pacientů s ohledem na výskyt příznaků podobných příznakům serotoninového syndromu.

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

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Palonosetron je metabolizován převážně CYP2D6 s malým přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Na

základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že palonosetron v klinicky významných koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

#### Chemoterapeutika

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

#### Metoklopramid

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

#### Induktory a inhibitory CYP2D6

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

#### Kortikosteroidy

Palonosetron byl bezpečně podáván s kortikosteroidy.

#### Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI, SNRI)

Po souběžném podávání antagonistů 5-HT<sub>3</sub> a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu.

#### Další léčivé přípravky

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

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

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

#### Kojení

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

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu palonosetronu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

(5 %).

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky (NÚ), které možná či pravděpodobně souvisí s palonosetronem. Byly hodnoceny jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) nebo méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) nežádoucí účinky byly hlášeny postmarketingově. V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Časté NÚ ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté NÚ ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Velmi vzácné NÚ <sup>o</sup> ( $< 1/10\ 000$ )
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita, anafylaxe, anafylaktické / anafylaktoidní reakce a šok
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalemie, metabolické poruchy, hypokalcemie, hypokalemie, anorexie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy závratě	Spavost, nespavost, parestezie, nadměrná ospalost, periferní senzorycká neuropatie	
Poruchy oka		Podráždění očí, amblyopie	
Poruchy ucha a labyrintu		Kinetóza, tinnitus	
Srdeční poruchy		Tachykardie, bradykardie, extrasystoly, myokardiální ischemie, tachykardie, sinusová arytmie, supraventrikulární extrasystoly,	
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze, diskolorace žil, rozšíření žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytavka	
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Průjem	Dyspepsie, bolest v krajině břišní, bolest v epigastriu, sucho v ústech, plynatost	
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická dermatitida, svědivá vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči, glykosurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, pyrexie, únava, pocit horkosti, chřipce podobné onemocnění	Reakce v místě vpichu*
Vyšetření		Zvýšené aminotransferázy, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	

<sup>o</sup> Z postmarketingové praxe

\* Zahrnuje následující: pálení, otok, nepříjemné pocity a bolest

*Pediatrická populace*

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

Třída orgánových systémů	Časté NÚ (≥1/100 až <1/10)	asté NÚ (≥1/1000 až <1/100)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dyskinéze
Srdeční poruchy		Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu, poruchy vedení, sinusová tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dušnost, epistaxe
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergická dermatitida, svědění, kožní poruchy, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, bolest

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 41 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

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

#### *Pediatrická populace*

Nebyl hlášen žádný případ předávkování v pediatrických klinických studiích.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5HT<sub>3</sub>). ATC kód: A04AA05.

Palonosetron je selektivní vysokoafinitní antagonist 5HT<sub>3</sub> receptoru.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích celkem s 1132 pacienty užívajícími středně emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatinu, cyklofosfamid  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> a doxorubicin  $>25$  mg/m<sup>2</sup>, byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg (poločas 4 hodiny) nebo dolasetronem v dávce 100 mg (poločas 7,3 hodin), bez dexametazonu.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii celkem s 667 pacienty užívajícími vysoce emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid  $>1500$  mg/m<sup>2</sup> a dakarbazin, byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg. Před chemoterapií byl 67 % pacientů podáván profylakticky dexametazon.

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

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

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

**Tabulka 1: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> citlivých na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.**

	Palonosetron 250 mikrogramů (n= 189)	Ondansetron 32 miligramů (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0-24 hodin	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 hodin	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 hodin	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0-24 hodin	76,2	65,4	10,8	neuveďeno
24-120 hodin	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 hodin	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Bez nauzey (Likertova stupnice)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0-24 hodin	60,3	56,8	3,5	neuveďeno
24-120 hodin	51,9	39,5	12,4	neuveďeno
0-120 hodin	45,0	36,2	8,8	neuveďeno

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

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

<sup>c</sup> Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .

**Tabulka 2: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti dolasetronu.**

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

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

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

<sup>c</sup> Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .

**Tabulka 3: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii s vysoce emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.**

	Palonosetron 250 mikrogramů (n= 223)	Ondansetron 32 miligramů (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0-24 hodin	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 hodin	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 hodin	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0-24 hodin	56,5	51,6	4,9	neuveďeno
24-120 hodin	40,8	35,3	5,5	neuveďeno
0-120 hodin	37,7	29,0	8,7	neuveďeno
<b>Bez nauzey (Likertova stupnice)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0-24 hodin	53,8	49,3	4,5	neuveďeno
24-120 hodin	35,4	32,1	3,3	neuveďeno
0-120 hodin	33,6	32,1	1,5	neuveďeno

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

<sup>b</sup> Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-

inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

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

Vliv palonosetronu na krevní tlak, tep a parametry EKG včetně QTc byl v CINV klinických studiích srovnatelný s ondansetronem a dolasetronem. V neklinických studiích vykazoval palonosetron schopnost blokovat iontové kanály účastníci se de- a re-polarizace komory, a prodlužovat trvání akčního potenciálu. Vliv palonosetronu na QTc interval byl hodnocen u dospělých mužů a žen ve dvojité zaslepené randomizované paralelní studii kontrolované placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin). Cílem bylo zhodnotit vliv i.v. podaného palonosetronu na EKG v jednotlivě podaných dávkách 0,25, 0,75 nebo 2,25 mg u 221 zdravých subjektů. Studie prokázala, že dávky do 2,25 mg nemají žádný vliv na QT/QTc ani na další intervaly EKG. Nebyly prokázány žádné klinicky významné změny tepu, atrioventrikulární (AV) vodivosti ani srdeční repolarizace.

### Pediatrická populace

#### Prevence chemoterapií navozené nauzey a zvracení (CINV):

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

Účinnost palonosetronu v prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním byla prokázána v druhé non-inferioritní pivotní studii srovnávající jednotlivou intravenózní infuzi palonosetronu s i.v. režimem ondansetronu. Celkem 493 pediatrických pacientů ve věku 64 dnů až 16,9 let, kteří dostávali středně (69,2 %) nebo vysoce (30,8 %) emetogenní chemoterapii, bylo léčeno palonosetronem 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (maximálně 0,75 mg), palonosetronem 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (maximálně 1,5 mg) nebo ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, maximální celková dávka 32 mg) 30 minut před začátkem emetogenní chemoterapie během Cyklu 1. V rámci všech léčebných skupin většina pacientů (78,5 %) nepodstupovala chemoterapii poprvé. Podávaná emetogenní chemoterapie zahrnovala doxorubicin, cyklofosfamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycin, karboplatinu a daunorubicin. Adjuvantní kortikosteroidy, včetně dexametazonu, byly podávány spolu s chemoterapií u 55 % pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (ÚO) v akutní fázi prvního cyklu chemoterapie, definovaná jako stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné léčby v prvních 24 hodinách od zahájení chemoterapie. Účinnost přípravku byla založena na prokázání non-inferiority intravenózního palonosetronu ve srovnání s intravenózním ondansetronem. Kritéria non-inferiority by byla splněna, pokud by spodní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl v hodnotách úplné odpovědi po podání intravenózního palonosetronu minus intravenózního ondansetronu byla vyšší než -15 %. Ve skupině palonosetronu 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a ondansetronu byl podíl pacientů s ÚO<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % a 58,6 %. Protože 97,5% interval spolehlivosti (hodnota upravená Mantel-Haenszelovým testem) pro rozdíl mezi hodnotami ÚO<sub>0-24h</sub> palonosetronu 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a ondansetronu byl [-11,7 %, 12,4 %], dávka 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  palonosetronu prokázala non-inferioritu k ondansetronu.

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

#### Prevence pooperační nauzey a zvracení (PONV):

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

Druhá pediatrická klinická studie byla multicentrická, dvojité zaslepená, dvojité zamaskovaná, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, non-inferioritní studie s paralelními skupinami s podáním jednotlivé

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

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

Palonosetron je odbouráván dvojitou cestou, přibližně 40 % se odbourává ledvinami a dalších přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů, které mají méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty receptoru 5HT<sub>3</sub>. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že CYP2D6 a v menším rozsahu izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 se podílejí na metabolismu palonosetronu. Ovšem klinické farmakokinetické parametry nejsou mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6 substrátů významně odlišné. Palonosetron neinhibuje ani neindukuje izoenzymy cytochromu P450 v klinicky významných koncentracích.

### Eliminace

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

### Farmakokinetika u speciálních populací

#### *Starší osoby*

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

## Pohlaví

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

## Pediatrická populace

Farmakokinetická data pro stanovení jednotlivé i.v.dávky palonosetronu byla získána z podskupiny pediatrických pacientů (n=280) s nádorovým onemocněním, kteří dostávali dávku 10 µg/kg nebo 20 µg/kg. Při navýšení dávky z 10 µg/kg na 20 µg/kg bylo pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC, které bylo úměrné dávce. Po podání následující jednotlivé dávky intravenózní infuze palonosetronu 20 µg/kg bylo hlášeno, že dosažené maximální koncentrace v plazmě (C<sub>T</sub>) na konci 15minutové infuze byly velmi variabilní ve všech věkových skupinách a měly tendenci být nižší u pacientů <6 let než u starších pediatrických pacientů. Medián poločasu po podání 20 µg/kg byl 29,5 hodin ve všech věkových skupinách a pohyboval se v rozmezí od asi 20 do 30 hodin napříč věkovými skupinami. Celková hodnota tělesné clearance (l/h/kg) u pacientů ve věku od 12 do 17 let byla podobná jako u zdravých dospělých. Nejsou zde žádné zjevné rozdíly v distribučním objemu, pokud je vyjádřen jako l/kg.

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

	Pediatrickí pacienti s nádorovým onemocněním <sup>a</sup>				Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním <sup>b</sup>	
	<2 roky N=3	2 roky <6 let N=5	6 let <12 let N=7	12 let <17 let N=10	3,0 µg/kg N=6	10 µg/kg N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , hodiny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distribuční objem <sup>c,d</sup> , 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)

<sup>a</sup> FK parametry vyjádřené jako geometrický průměr (CV – variační koeficient), s výjimkou T<sub>1/2</sub>, který má hodnotu mediánu.

<sup>b</sup> FK parametry vyjádřené jako aritmetický průměr (SD)

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

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> je hlášen u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním, zatímco V<sub>z</sub> u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním.

## Porucha funkce ledvin

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

## Porucha funkce jater

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Neklinické studie ukazují, že palonosetron může blokovat iontové kanály zapojené do ventrikulární

depolarizace a repolarizace a prodloužit trvání akčního potenciálu pouze ve velmi vysokých koncentracích.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Dinatrium-edetát  
Natrium-citrát  
Monohdrát kyseliny citronové  
Roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Po otevření injekční lahvičky přípravek ihned použijte a zlikvidujte jakýkoliv nepoužitý roztok.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Sterilní roztok je dodáván v bezbarvé, čiré skleněné lahvičce typu I. Každá lahvička je uzavřena chlorobutylovým silikonizovaným pryžovým uzávěrem a utěsněna hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem (typ flip-off).  
Dodává se v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku s 5 ml roztoku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Určeno k jednorázovému použití, jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.  
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

VIANEX S.A.  
Varibobi Street 8, 14671 N. Erythraia, Kifisia, Řecko  
Tel.: +30 210 8009111

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

20/586/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

17. 6. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 6. 2025