

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PALONOSETRON/KALCEKS 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Κάθε φιαλίδιο 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Το pH είναι ανάμεσα στις τιμές 4.5 και 5.5.

Ωσμωτικότητα 280-310 mOsmol/kg.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PALONOSETRON/KALCEKS ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου,
- την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

Το PALONOSETRON/KALCEKS ενδείκνυται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός και άνω για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου και για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το PALONOSETRON/KALCEKS πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης υπό την κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες*

250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η διάρκεια της ένεσης του PALONOSETRON/KALCEKS θα πρέπει να είναι άνω των 30 δευτερολέπτων.

Η αποτελεσματικότητα του PALONOSETRON/KALCEKS για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που προκαλούνται από ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη ενός κορτικοστεροειδούς χορηγούμενου πριν από τη χημειοθεραπεία.

##### *Ηλικιωμένα άτομα*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

*Παιδιά και Έφηβοι (ηλικίας 1 μηνός έως 17 ετών):*

20 μικρογραμμάρια/kg (η μέγιστη συνολική δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1.500 μικρογραμμάρια) παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών που ξεκινά περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μηνός δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης στην πρόληψη της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

#### *Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

#### *Μειωμένη νεφρική λειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου οι οποίοι υφίστανται αιμοκάθαρση.

#### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Για πληροφορίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.1.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει το χρόνο διάβασης του παχέος εντέρου, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση. Σε σχέση με τη χορήγηση παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμάρια, έχουν αναφερθεί δύο περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα τα οποία εξετάστηκαν, η παλονοσετρόνη δεν προκάλεσε κλινικώς σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Διενεργήθηκε μια συγκεκριμένη ενδεδειγμένη μελέτη των διαστημάτων QT/QTc σε υγιείς εθελοντές για οριστικά στοιχεία αποδεικνύοντας την επίδραση της παλονοσετρόνης στο QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Ωστόσο, όπως και με τους άλλους ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση παλονοσετρόνης σε ασθενείς που έχουν, ή είναι πιθανό να αναπτύξουν, επιμήκυνση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων.

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που μοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

Η παλονοσετρόνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δεν σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, με μικρή συνδρομή από τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ή δεν επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

##### Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Σε προκλινικές μελέτες, η παλονοσετρόνη δεν ανέστειλε την αντινεοπλασματική δραστηριότητα των πέντε χημειοθεραπευτικών παραγόντων που εξετάστηκαν (σισπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραβίνη, δοξορουβικίνη και μιτομυκίνη C).

##### Μετοκλοπραμίδη

Σε μια κλινική μελέτη, δεν αποδείχθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση παλονοσετρόνης και στη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης από του στόματος χορηγούμενης μετοκλοπραμίδης, η οποία είναι αναστολέας του CYP2D6.

##### Παράγοντες επαγωγής και αναστολής του CYP2D6

Σε μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, έχει αποδειχθεί ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην κάθαρση της παλονοσετρόνης όταν αυτή συγχρηγήθηκε με επαγωγείς του CYP2D6 (δεξαμεθαζόνη και ριφαμπικίνη) και αναστολείς (συμπεριλαμβανομένης της αμιδοαρόνης, του celecoxib, της χλωροπρομαζίνης, της σιμετιδίνης, της δοξορουβικίνης, της φλουοξετίνης, της αλοπεριδόλης, της παροξετίνης, της κινιδίνης, της ρανιτιδίνης, της ριτοναβίρης, της σετραλίνης ή της τερβιναφίνης).

##### Κορτικοστεροειδή

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με κορτικοστεροειδή.

##### Σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και των SNRIs).

##### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με αναλγητικά, αντιεμετικά/φάρμακα κατά της ναυτίας, αντισπασμωδικά και αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Για την παλονοσετρόνη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για περιπτώσεις έκθεσης κατά την κύηση. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μεταφορά διαμέσου του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της παλονοσετρόνης στην ανθρώπινη κύηση. Συνεπώς, η παλονοσετρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν αυτό θεωρείται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

##### Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της παλονοσετρόνης στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της παλονοσετρόνης στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή η παλαιοσετρόνη είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, θα πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 250 μικρογραμμαρίων (σύνολο 633 ασθενών) οι πιο συχνά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που είναι δυνατόν τουλάχιστον να σχετίζονται με την παλαιοσετρόνη, ήταν κεφαλαλγία (9 %) και δυσκοιλιότητα (5 %).

Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με την παλαιοσετρόνη. Αυτές ταξινομήθηκαν ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) ή όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται πιο κάτω με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Πολύ σπάνιες <sup>ο</sup> ( $< 1/10.000$ )
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, αναφυλαξία, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και καταπληξία (σοκ)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερκαλιαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού, υποασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, ανορεξία, υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος, ευφορία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	Υπνηλία, αϋπνία, παραισθησία, υπερυπνία, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμικός ερεθισμός, αμβλυωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Νόσος των κινήσεων, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, έκτακτες συστολές, ισχαιμία του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική αρρυθμία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση, φλεβική δυσχρωμία, διάταση	

		φλεβών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγγας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα, διάρροια	Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, κνησμώνδες εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, γλυκοζουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αδυναμία, πυρεξία, κόπωση, εξάψεις, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης*
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών-, παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ	

° από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

\* περιλαμβάνει τα ακόλουθα: καύσος, σκλήρυνση, ενόχληση και πόνος

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από μέτρια ή ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία, 402 ασθενείς έλαβαν εφάπαξ δόση παλονοσετρόνης (3, 10 ή 20 μg/kg). Οι ακόλουθες συχνές ή όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την παλονοσετρόνη, καμία δεν αναφέρθηκε σε συχνότητα >1 %.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, δυσκινησία
Καρδιακές διαταραχές		Διαταραχή αγωγιμότητας με παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, δύσπνοια, επίσταξη

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, διαταραχή δέρματος, κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, άλγος της θέσης έγχυσης, αντίδραση της θέσης έγχυσης, άλγος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν παλονοσετρόνη για έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς το οποίο αναγράφεται παρακάτω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι και 6 mg σε κλινικές μελέτες ενηλίκων. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση παρουσίασε παρόμοια συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες δόσης και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανταπόκρισης στη δόση. Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας με PALONOSETRON/KALCEKS, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνει με υποστηρικτική φροντίδα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αιμοκάθαρσης, ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία για την υπερδοσολογία με παλονοσετρόνη.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT<sub>3</sub>), κωδικός ATC: A04AA05

Η παλονοσετρόνη είναι ένας εκλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT<sub>3</sub>.

Σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1132 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία η οποία περιελάμβανε σισπλατίνη ≤50 mg/m<sup>2</sup>, καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη ≤1.500 mg/m<sup>2</sup> και δοξορουβικίνη >25 mg/m<sup>2</sup>, δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με ονδανσετρόνη 32 mg (χρόνος ημιζωής 4 ώρες) ή δολασετρόνη 100 mg (χρόνος ημιζωής 7,3 ώρες)) χορηγούμενες ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 667 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία, που περιελάμβανε σισπλατίνη ≥60 mg/m<sup>2</sup>, κυκλοφωσφαμίδη >1.500 mg/m<sup>2</sup> και δακαρβαζίνη, οι δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με ονδανσετρόνη 32 mg

χορηγούμενη ενδοφλεβίως την Ημέρα 1. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε προφυλακτικά πριν από τη χημειοθεραπεία στο 67 % των ασθενών.

Οι βασικές μελέτες δεν προορίζονταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε περιπτώσεις καθυστερημένης έναρξης της ναυτίας και του έμετου. Η αντιεμετική δράση μελετήθηκε μεταξύ 0-24 ωρών, 24-120 ωρών και 0-120 ωρών. Αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία και της μελέτης σχετικά με την ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Η παλονοσετρόνη δεν ήταν κατώτερη έναντι των συγκρινόμενων φαρμάκων στην οξεία φάση του έμετου τόσο στην περίπτωση της μετρίως εμετογόνου όσο και στην περίπτωση της ισχυρά εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μολονότι η συγκριτική αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε πολλαπλούς κύκλους δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 875 ασθενείς οι οποίοι περιλαμβάνονταν στις 3 δοκιμές Φάσης III συνέχισαν να συμμετέχουν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και έλαβαν θεραπεία με παλονοσετρόνη 750 μικρογραμμάρια για μέχρι και 9 επιπρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η συνολική ασφάλεια δράσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.

**Πίνακας 1: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίνονται ανά ομάδα θεραπείας και φάση στη μελέτη μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>α</sup> έναντι ονδανσετρόνης**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 189)	Ονδανσετρόνη 32 χιλιοστόγραμμα (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης)</b>				<b>97,5 % CI<sup>β</sup></b>
0-24 ώρες	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 ώρες	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 ώρες	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	76,2	65,4	10,8	NS
24-120 ώρες	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 ώρες	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 ώρες	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 ώρες	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>α</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>β</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης.

<sup>γ</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

**Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην μελέτη μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>α</sup> έναντι δολασετρόνης**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 185)	Δολασετρόνη 100 χιλιοστόγραμμα (n= 191)	Delta
	%	%	%

<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης)</b>				<b>97,5 % CI<sup>β</sup></b>
0-24 ώρες	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 ώρες	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 ώρες	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	57,1	47,6	9,5	NS
24-120 ώρες	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 ώρες	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	48,7	41,4	7,3	NS
24-120 ώρες	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 ώρες	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>α</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>β</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης

<sup>γ</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

**Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην μελέτη ισχυρά εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>α</sup> έναντι ονδανσετρόνης**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 223)	Ονδανσετρόνη 32 χιλιοστογραμμάρια (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης)</b>				<b>97,5 % CI<sup>β</sup></b>
0-24 ώρες	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 ώρες	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 ώρες	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	56,5	51,6	4,9	NS
24-120 ώρες	40,8	35,3	5,5	NS
0-120 ώρες	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert)</b>				<b>τιμή-p<sup>γ</sup></b>
0-24 ώρες	53,8	49,3	4,5	NS
24-120 ώρες	35,4	32,1	3,3	NS
0-120 ώρες	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>α</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>β</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης

<sup>γ</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στην αρτηριακή πίεση, στον καρδιακό ρυθμό και στις παραμέτρους του ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QTc ήταν συγκρίσιμη με την ονδανσετρόνη και τη δολασετρόνη σε κλινικές



μελέτες CINV. Σε μη κλινικές μελέτες η παλονοσετρόνη διαθέτει την ικανότητα να αναστέλλει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επαναπόλωση και να παρατείνει τη διάρκεια δυναμικού δράσης.

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη ελεγχόμενη με placebo και θετική (moxifloxacin) σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων ΗΚΓ της χορηγούμενης παλονοσετρόνης ενδοφλεβίως σε εφάπαξ δόσεις 0,25, 0,75 ή 2,25 mg σε 221 υγιή άτομα. Η μελέτη απέδειξε ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στη διάρκεια του διαστήματος QT/QTc καθώς και σε οποιοδήποτε άλλο διάστημα του ΗΚΓ σε δόσεις μέχρι 2,25 mg. Δεν αποδείχθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στην καρδιακή επαναπόλωση.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Πρόληψη ναυτίας και εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία (CINV):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις των 3 μg/kg και των 10 μg/kg διερευνήθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 72 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (12 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (31 ασθενείς) και 12 έως 17 ετών (29 ασθενείς), οι οποίοι έλαβαν ισχυρά ή μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε κανένα από τα δύο επίπεδα δόσης. Η πρωτεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών με πλήρη απόκριση (CR, που ορίζεται ως κανένα επεισόδιο εμέτου και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα μετά από δόση παλονοσετρόνης των 10 μg/kg σε σύγκριση με δόση παλονοσετρόνης των 3 μg/kg ήταν 54,1% και 37,1% αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο αποδείχθηκε σε μια δεύτερη βασική δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση παλονοσετρόνης έναντι ενός ενδοφλέβιου σχήματος ονδανσετρόνης. Συνολικά 493 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας από 64 ημερών έως 16,9 ετών, οι οποίοι λάμβαναν μέτρια (69,2%) ή ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία (30,8%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παλονοσετρόνη των 10 μg/kg (μέγιστο 0,75 mg), παλονοσετρόνη των 20 μg/kg (μέγιστο 1,5 mg) ή ονδανσετρόνη (3 x 0,15 mg/kg, μέγιστη συνολική δόση 32 mg) 30 λεπτά πριν από την έναρξη της εμετογόνου χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (78,5%) μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Στις χορηγούμενες εμετογόνες χημειοθεραπείες περιλαμβάνονταν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη (<1.500 mg/m<sup>2</sup>), ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη, δακτινομυκίνη, καρβοπλατίνη και δαουνουροβικίνη. Χορηγήθηκε ενισχυτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης, μαζί με τη χημειοθεραπεία στο 55% των ασθενών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην οξεία φάση του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας, που ορίστηκε ως καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην απόδειξη μη κατωτερότητας της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ονδανσετρόνη. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του 97,5% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη διαφορά στα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης μείον την ενδοφλέβια ονδανσετρόνη ήταν μεγαλύτερο από -15%. Στις ομάδες παλονοσετρόνης των 10 μg/kg, των 20 μg/kg και ονδανσετρόνης, το ποσοστό των ασθενών με CR<sub>0-24h</sub> ήταν 54,2%, 59,4% και 58,6%. Δεδομένου ότι το διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% (έλεγχος Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση) της διαφοράς σε CR<sub>0-24h</sub> μεταξύ της παλονοσετρόνης 20 μg/kg και της ονδανσετρόνης ήταν [-11,7%, 12,4%], η δόση παλονοσετρόνης των 20 μg/kg αποδείχθηκε μη κατώτερη της ονδανσετρόνης.

Ενώ η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν υψηλότερη δόση παλονοσετρόνης από ό,τι οι ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία, το προφίλ ασφαλείας είναι συνεπές με το τεκμηριωμένο προφίλ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Πληροφορίες φαρμακοκινητικής παρέχονται στην παράγραφο 5.2.

#### Πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (PONV):

Διεξήχθησαν δύο παιδιατρικές δοκιμές. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις του 1 μg/kg και των 3 μg/kg συγκρίθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 150 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (7 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (96 ασθενείς) και 12 έως 16 ετών (47 ασθενείς), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπευτικής αγωγής. Η αναλογία ασθενών χωρίς έμετο κατά τη διάρκεια 0-72 ωρών μετεγχειρητικά ήταν όμοια μετά από δόση παλονοσετρόνης 1 μg/kg ή 3 μg/kg (88% έναντι 84%).

Η δεύτερη παιδιατρική δοκιμή ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, εφάπαξ δόσης μελέτη μη κατωτερότητας, που συνέκρινε την ενδοφλέβια παλονοσετρόνη (1 µg/kg, μέγιστο 0,075 mg) έναντι της ενδοφλέβιας ονδανσετρόνης. Συνολικά συμμετείχαν 670 παιδιατρικοί χειρουργικοί ασθενείς, ηλικίας από 30 ημερών έως 16,9 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η πλήρης ανταπόκριση (CR: καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση αντιεμετικής φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση επετεύχθη στο 78,2% των ασθενών στην ομάδα της παλονοσετρόνης και στο 82,7% στην ομάδα της ονδανσετρόνης. Δεδομένου του προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας της τάξης του -10%, το στατιστικό διάστημα εμπιστοσύνης μη κατωτερότητας κατά Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση για τη διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πλήρης ανταπόκριση (CR), ήταν [-10,5, 1,7%], συνεπώς δεν αποδείχθηκε μη κατωτερότητα. Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφάλειας για αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας.

Παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, μια αρχική πτώση στις συγκεντρώσεις πλάσματος ακολουθείται από αργή απομάκρυνση από τον οργανισμό με μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης περίπου 40 ωρών. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου-συγκέντρωσης ( $AUC_{0-\infty}$ ) είναι γενικώς δοσοαναλογικά στη δοσολογική περιοχή των 0,3–90 µg/kg σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης της παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά κάθε δεύτερη μέρα για 3 δόσεις σε 11 ασθενείς με καρκίνο των όρχεων, η μέση ( $\pm$  SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 ως την Ημέρα 5 ήταν  $42 \pm 34$  %. Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά ημερησίως για 3 ημέρες σε 12 υγιή άτομα, η μέση ( $\pm$  SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 στην Ημέρα 3 ήταν  $110 \pm 45$  %.

Οι φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υποδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση ( $AUC_{0-\infty}$ ) ενδοφλέβιας δόσης παλονοσετρόνης 0,25 mg χορηγούμενης μια φορά ημερησίως για 3 συνεχόμενες μέρες ήταν παρόμοια με μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 0,75 mg, παρόλο που η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος  $C_{max}$  της εφάπαξ δόσεως 0,75 mg ήταν ψηλότερη.

### Κατανομή

Η παλονοσετρόνη στην ενδεδειγμένη δοσολογία κατανέμεται ευρέως στον οργανισμό με όγκο κατανομής περίπου 6,9 έως 7,9 L/kg. 62 % περίπου της παλονοσετρόνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η παλονοσετρόνη απομακρύνεται δια της διπλής οδού, δηλαδή το 40 % περίπου απομακρύνεται διαμέσου των νεφρών και περίπου το 50 % μεταβολίζεται για την παραγωγή δύο κύριων μεταβολιτών οι οποίοι έχουν λιγότερο από το 1 % της δραστηριότητας ανταγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub> που έχει η παλονοσετρόνη. Οι μελέτες μεταβολισμού *in-vitro* έχουν δείξει ότι το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και στους εκτενείς μεταβολιστές των υποστρωμάτων του CYP2D6. Η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 σε κλινικές σημαντικές συγκεντρώσεις.

### Αποβολή

Κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 10 µg/kg [<sup>14</sup>C]-παλονοσετρόνης, το 80 % περίπου της δόσης ανακτήθηκε εντός 144 ωρών στα ούρα με την παλονοσετρόνη να αντιπροσωπεύει το 40 % περίπου της χορηγηθείσας δόσης, ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Μετά από μία εφάπαξ ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) σε υγιή άτομα, η συνολική κάθαρση της παλονοσετρόνης του οργανισμού ήταν  $173 \pm 73$  ml/min και η νεφρική κάθαρση ήταν  $53 \pm 29$  ml/min. Η χαμηλή ολική κάθαρση σώματος και ο μεγάλος όγκος κατανομής οδήγησαν σε καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης στο πλάσμα περίπου 40 ωρών. Δέκα τοις εκατό των ασθενών έχουν μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης μεγαλύτερη των 100 ωρών.

### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

### Ηλικιωμένα άτομα

Η ηλικία δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

### Φύλο

Το φύλο δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση με βάση το φύλο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης της παλονοσετρόνης ελήφθησαν από ένα υποσύνολο παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο (n=280) οι οποίοι έλαβαν 10 μg/kg ή 20 μg/kg. Όταν η δόση αυξήθηκε από 10 μg/kg σε 20 μg/kg παρατηρήθηκε δοσοαναλογική αύξηση στη μέση AUC. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ δόσης 20 μg/kg της παλονοσετρόνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>T</sub>) οι οποίες αναφέρθηκαν στο τέλος της έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών ήταν εξαιρετικά μεταβλητές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και έτειναν να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς ηλικίας < 6 ετών από ό,τι σε μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος ημιζωής ήταν 29,5 ώρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και κυμάνθηκε από περίπου 20 έως 30 ώρες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων μετά τη χορήγηση δόσης 20μg/kg.

Η συνολική κάθαρση του οργανισμού (L/h/kg) σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ενηλίκων. Δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές στον όγκο κατανομής όταν εκφράζεται ως L/kg.

**Πίνακας 4: Φαρμακοκινητικές Παράμετροι σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Καρκίνο μετά από ενδοφλέβια έγχυση δόσης 20 μg/kg της παλονοσετρόνης για 15 λεπτά και σε Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν δόσεις παλονοσετρόνης 3 και 10 μg/kg με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus).**

	Παιδιατρικοί Ασθενείς με Καρκίνο <sup>a</sup>				Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο <sup>b</sup>	
	<2 ετών	2 έως <6 ετών	6 έως <12 ετών	12 έως <17 ετών	3,0 μg/kg	10 μg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	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> , ώρες	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
Κάθαρση <sup>γ</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)
Όγκος κατανομής <sup>γ, δ</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> Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Γεωμετρικός Μέσος (CV) εκτός από τον T<sub>1/2</sub> που είναι διάμεσες τιμές.

<sup>b</sup> Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Αριθμητικός μέσος (SD)

<sup>γ</sup> Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίστηκαν από αμφοτέρους τις ομάδες δόσης των 10 και 20 μg/kg σε συνδυασμό και έχουν προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος. Σε ενήλικες, τα διαφορετικά επίπεδα δόσης αναφέρονται στον τίτλο της στήλης.

<sup>δ</sup> Ο V<sub>ss</sub> αναφέρεται για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ ο V<sub>z</sub> αναφέρεται για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο.

### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η ήπια ως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μειώνει τη νεφρική κάθαρση, ωστόσο, η συνολική κάθαρση του οργανισμού σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική

ρύθμιση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

#### *Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Η μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την ολική κάθαρση του οργανισμού από την παλονοσετρόνη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ η καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης και η μέση συστηματική έκθεση της παλονοσετρόνης είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δοσολογίας.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο-και επανα-πόλωση και μπορεί να παρατείνει τη δυναμική διάρκεια της δράσης.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η παλονοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλονοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 30 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, στην υπόφυση, στο πάγκρεας, στο μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή η παλονοσετρόνη προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Δισόξινο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέος  
Κιτρικό νάτριο  
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ  
Πυκνό υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Υδροξειδίο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### Διάρκεια ζωής μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου

Να χρησιμοποιείται άμεσα μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου.

#### Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει δειχτεί για 48 ώρες στους 25 °C και στους 2 έως 8 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, η διάρκεια φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

5 ml διαλύματος γεμίζονται σε τύπου I βοροσιλικά, σωληνοειδή, γυάλινα φιαλίδια με στόμιο crimp. Τα φιαλίδια κλείονται με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και σφραγίζονται με πτυχωτά επιλώματα αλουμινίου. Τα φιαλίδια συσκευάζονται σε εξωτερικά χαρτονένια κουτιά.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο των 5 ml

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν την χρήση. Μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα, ελεύθερα ορατών σωματιδίων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Έχει δειχθεί ότι είναι συμβατό με σύριγγες πολυπροπυλενίου (PP) και πολυκαρβονικών (PC), σάκους έγχυσης πολυαιθυλενίου (PE), πολυπροπυλενίου (PP), πολυβινυλικού χλωριδίου (PVC), Αιθυλένιο-βινυλίου οξικό (EVA) και σωληνώσεις PVC και PE, όταν αραιωθεί με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

66473/16-06-2022

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-06-2022

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**