

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palozefrin 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.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Palozefrin ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για:

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

Το Palozefrin ενδείκνυται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μήνα και άνω για:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Palozefrin 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 ένεση Palozefrin θα πρέπει να χορηγείται για διάρκεια 30 δευτερολέπτων.

Η αποτελεσματικότητα του Palozefrin για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που προκαλούνται από έντονα 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 μήνα έως 17 ετών):

20 μικρογραμμάρια/kg (η μέγιστη συνολική δόση δεν 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 του palonosetron σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μήνα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του palonosetron 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.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την χορήγηση. Σε συνδυασμό με τη χορήγηση παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμάρων, 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-HT₃, 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 σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαίμια θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃.

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που μοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

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

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ., ουσιαστικά «δεν περιέχει νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως με το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει και 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 καταδείχθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση παλονοσετρόνης και συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης από του στόματος χορηγούμενης μετοκλοπραμίδης, η οποία είναι αναστολέας του CYP2D6.

Παράγοντες επαγωγής και αναστολής του CYP2D6

Σε ένα πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης, έχει καταδειχθεί ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην κάθαρση της παλονοσετρόνης όταν αυτή συγχορηγήθηκε με τους επαγωγείς του CYP2D6 (δεξαμεθαζόνη και ριφαμπικίνη) και τους αναστολείς (περιλαμβανομένης της αμιοδαρόνης, του celecoxib, της γλωροπρομαζίνης, της σιμετιδίνης, της δοξορουβικίνης, της φλουοξετίνης, της αλοπεριδόλης, της παροξετίνης, της κινιδίνης, της ρανιτιδίνης, της ριτοναβίρης, της σερατραλίνης 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 χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και των SNRIs).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

4.6 Γ ονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για την παλονοσετρόνη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία 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 στοιχεία σχετικά με την απέκκριση της παλονοσετρόνης στο μητρικό γάλα, ο

θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Επειδή η παλονοσετρόνη 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 μικρογραμμάρια (σύνολο 633 ασθενών) οι πιο συχνά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που είναι δυνατόν τουλάχιστον να σχετίζονται με το palonosetron ήταν κεφαλαλγία (9 %) και δυσκοιλιότητα (5 %).

Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οι οποίες είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με το palonosetron. 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 ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (>1/1.000 έως <1/100)	Πολύ σπάνιες ΑΕ° (<1/10.000)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, αναφυλαξία, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και 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, εξάνθημα με κνησμό	
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	

° 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 έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, 402 ασθενείς έλαβαν εφάπαξ δόση παλονοσετρόνης (3, 10 ή 20 mcg/kg). Οι ακόλουθες συχνές ή όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την παλονοσετρόνη, καμία δεν αναφέρθηκε σε συχνότητα >1%.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, δυσκινησία
Καρδιακές διαταραχές		Διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαταραχή αγωγιμότητας, 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού 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 επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρόμοια σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες δόσης και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανταπόκρισης στη δόση. Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας με palonosetron, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνει με υποστηρικτική φροντίδα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αιμοκάθαρσης, ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία υπερδοσολογίας με palonosetron.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT₃), κωδικός ATC: A04AA05

Η παλονοσετρόνη είναι ένας επιλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT₃. Σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1132 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία που περιελάμβανε σισπλατίνη ≤ 50 mg/m², καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη ≤ 1.500 mg/m² και δοξορουβικίνη >25 mg/m², δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμάρια και 750 μικρογραμμάρια συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg (χρόνος ημιζωής 4 ώρες) ή δολασετρόνη 100 mg (χρόνος ημιζωής 7,3 ώρες) χορηγούμενα ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 667 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, που περιελάμβανε σισπλατίνη ≥ 60 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη >1.500 mg/m² και δακαρβαζίνη, οι δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμάρια και 750 μικρογραμμάρια συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως την Ημέρα 1. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε προφυλακτικά πριν από τη χημειοθεραπεία σε 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 έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Η παλονοσετρόνη ήταν μη κατώτερη έναντι των παραγόντων σύγκρισης στην οξεία φάση του έμετου τόσο στην περίπτωση της μετρίως εμετογόνου όσο και στην περίπτωση της υψηλά εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μολονότι η συγκριτική αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε πολλαπλούς κύκλους δεν έχει καταδειχθεί 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 μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι οντανσετρόνης

	Palonosetron 250 μικρογραμμάρια (n= 189)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI^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 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-ρ^c				
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
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-ρ^c				
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

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Palonosetron και στον παράγοντα σύγκρισης.

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδο σημαντικότητας στο $\alpha=0,05$.

Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι δολασετρόνης.

	Palonosetron 250 μικρογραμμάρια (n= 185)	Δολασετρόνη 100 milligrams (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI^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 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-ρ^c				
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
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-ρ^c				
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

^a Κοορτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Palonosetron και στον παράγοντα σύγκρισης

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδο σημαντικότητας στο $\alpha=0,05$.

Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη υψηλώς εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι οντανσετρόνης.

	Palonosetron 250 μικρογραμμάρια (n= 223)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης)				
				97,5 % CI^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 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-ρ^c				
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
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert)				τιμή-ρ^c
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

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Palonosetron και στον παράγοντα σύγκρισης^c Δοκιμή χ^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 οντανσετρόνη 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 άντρες και γυναίκες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων ΗΚΓ στην χορηγούμενη παλονοσετρόνη 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 καταδείχθηκαν 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 3 μg/kg και 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), που έλαβαν ισχυρή 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 10 μg/kg σε σύγκριση με δόση παλονοσετρόνης 3 μg/kg ήταν 54,1% και 37,1% αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα του Palonosetron για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο απεδείχθη σε μια δεύτερη βασική δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση παλονοσετρόνης έναντι ενός ενδοφλέβιου σχήματος οντανσετρόνης. Συνολικά 493 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας από 64 ημερών έως 16,9 ετών, που λάμβαναν μέτρια (69,2%) ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία (30,8%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παλονοσετρόνη 10μg/kg (μέγιστο 0,75 mg), παλονοσετρόνη 20 μg/kg (μέγιστο 1,5 mg) ή οντανσετρόνη (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/m²), ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη, δακτινομουκίνη, καρβοπλατίνη και δαυνορουβικίνη. Χορηγήθηκε ενισχυτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης, στη 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 οντανσετρόνη. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 97,5% για τη διαφορά σε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης μείον την ενδοφλέβια οντανσετρόνη ήταν μεγαλύτερη από - 15%. Στις ομάδες παλονοσετρόνης 10 μg/kg, 20 μg/kg και οντανσετρόνης, το ποσοστό των ασθενών με CR_{0-24h} 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_{0-24h} μεταξύ της παλονοσετρόνης 20 μg/kg και της οντανσετρόνης ήταν [-11,7%, 12,4%], η δόση παλονοσετρόνης 20 μg/kg απεδείχθη μη κατώτερη της οντανσετρόνης.

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 έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία, το προφίλ ασφάλειας είναι συνεπές με το τεκμηριωμένο προφίλ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Πληροφορίες φαρμακοκινητικής παρέχονται στην παράγραφο 5.2.

Πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV):

Διεξήχθησαν δύο παιδιατρικές δοκιμές. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 1 μg/kg και 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 οντανσετρόνης. 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 το 82,7% στην ομάδα της οντανσετρόνης. 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 απεδείχθη μη κατωτερότητα. Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφαλείας για αμφότερες τις ομάδες θεραπείας.

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

4.9 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-∞}) 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 (± SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 ως την Ημέρα 5 ήταν 42 ± 34 %. Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά ημερησίως για 3 ημέρες σε 12 υγιή άτομα, η μέση (± SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 στην Ημέρα 3 ήταν 110 ± 45 %.

Οι φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υποδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση (AUC_{0-∞}) 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 ως

7l/kg. 62 % περίπου της παλονοσετρόνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες 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 που έχουν λιγότερο από το 1 % της δραστηριότητας ανταγωνιστή του υποδοχέα 5HT₃ 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 τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων CYP2D6. Η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 10 μικρογραμμάρια/kg [¹⁴C]-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 ενδοφλέβια χορήγηση βλωμού σε υγιή άτομα, η συνολική κάθαρση της παλονοσετρόνης του οργανισμού ήταν 173 ± 73 ml/min και η νεφρική κάθαρση ήταν 53 ± 29 ml/min. Η χαμηλή ολική κάθαρση σώματος και ο μεγάλος όγκος κατανομής οδήγησαν σε καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης στο πλάσμα περίπου 40 ώρες. 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 του Palonosetron ελήφθησαν από ένα υποσύνολο παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο (n=280) που έλαβαν 10 μg/kg ή 20 μg/kg. Όταν η δόση αυξήθηκε από 10 μg/kg σε 20 μg/kg παρατηρήθηκε δόσοαναλογική αύξηση στη μέση AUC. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ δόσης 20 μg/kg του Palonosetron, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_T) που 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 του Palonosetron για 15 λεπτά και Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο που λαμβάνουν δόσεις παλονοσετρόνης 3 και 10 µg/kg με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus).

	Παιδιατρικοί Ασθενείς με Καρκίνο ^α				Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο ^β	
	<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 _{0-∞} h · µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} ώρες	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
Κάθαρση ^γ , 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 ^{γ,δ} , 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)

^α Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Γεωμετρικός Μέσος (CV) εκτός από τον T_{1/2} που είναι διάμεσες τιμές.

^β Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Αριθμητικός μέσος (SD)

^γ 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.

^δ Ο V_{ss} αναφέρεται για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ ο V_z αναφέρεται για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η ήπια ως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν 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 στοιχεία σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση ολόκληρου 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 υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο-και επανα-πόλωση και μπορεί να παρατείνει τη δυνητική 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 στοιχεία 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, και 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 το Palonosetron προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

D-Mannitol, Edetate disodium, sodium citrate, citric acid monohydrate, water for injection.

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Εφόσον ανοιχθεί το φιαλίδιο, χρησιμοποιήστε το αμέσως και απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για το προϊόν αυτό. Προϊόν για άμεση χρήση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με ελαστικό πώμα και καπάκι αλουμινίου. Διατίθεται στη συσκευασία του 1 φιαλιδίου διαλύματος 5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για εφάπαξ χρήση μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΤΙΚΗ ΑΕ

Γούναρη 150

166 74 Γλυφάδα

Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

