

Кратка характеристика на продукта
Код на Проц. № 20160201
Идентификационен № В6/МММР-57137
21.12.2020

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЕРАНТ 250 микрограма инжекционен разтвор
FERANT 250 micrograms solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 50 микрограма палонсетрон (palonosetron) (под формата на хидрохлорид) (as hydrochloride).

Всяка ампула от 5 ml разтвор съдържа 250 микрограма палонсетрон (palonosetron) (под формата на хидрохлорид) (as hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие: Всяка ампула от 5 ml съдържа 0,20 mmol (4,65 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор с pH 4.5 – 6.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ФЕРАНТ е показан при възрастни за:

- превенция на остро гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна анти туморна химиотерапия,
- превенция на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна анти туморна химиотерапия.

ФЕРАНТ е показан при педиатрични пациенти на възраст на и над 1 месец за:

- превенция на остро гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна анти туморна химиотерапия и превенция на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна анти туморна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

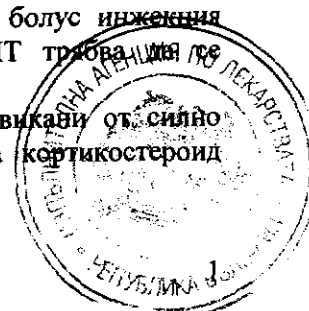
ФЕРАНТ трябва да се използва само преди прилагане на химиотерапия. Лекарственият продукт трябва да се прилага от медицински специалист под подходящо медицинско наблюдение.

Дозировка

Възрастни

250 микрограма палонсетрон, приложени като еднократна интравенозна болус инжекция приблизително 30 минути преди началото на химиотерапията. ФЕРАНТ трябва да се инжектира в продължение на поне 30 секунди.

Ефикасността на ФЕРАНТ за превенция на гадене и повръщане, предизвикани от силно еметогенна химиотерапия може да бъде повишена чрез приложение на кортикостероид непосредствено преди химиотерапията.



Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Деца и юноши (на възраст от 1 месец до 17 години):

20 микрограма/ kg (максималната обща доза не трябва да превишава 1500 микрограма) палоносетрон, приложени като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия, която започва приблизително 30 минути преди началото на химиотерапията.

Безопасността и ефикасността на палоносетрон при деца на възраст под 1 месец не са установени. Няма налични данни.

Данните за приложение на палоносетрон за превенция на гадене и повръщане при деца на възраст под 2 години са ограничени.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Няма налични данни за пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

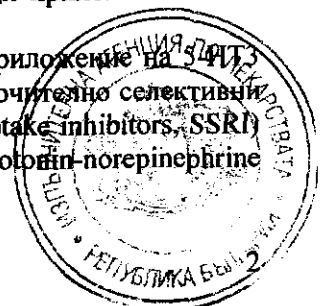
Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през червата, пациентите с анамнеза за констипация или признаци на подостра чревна обструкция трябва да бъдат проследявани след приложение. При приложение на палоносетрон 750 микрограма са съобщени два случая на констипация с обструкция от фекални маси, наложили хоспитализация.

При всички изследвани дози палоносетрон не е довел до клинично значимо удължаване на QTc интервала. Проведено е специфично цялостно проучване на QT/ QTc при здрави доброволци за дефинитивни данни, показващи ефектите на палоносетрон върху QT/ QTc (вижте точка 5.1).

Въпреки това, както и при другите 5-HT₃ антагонисти, е необходимо внимание при приложението на палоносетрон при пациенти, които имат или са склонни да развият удължаване на QT интервала. Тези състояния включват пациенти с лична или фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала, електролитни нарушения, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии, нарушения на проводимостта и пациенти, приемащи антиаритмични агенти или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала или електролитни нарушения.

Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложение на 5-HT₃ антагонист.

Има съобщения за случаи на серотонинов синдром при самостоятелно приложение на 5-HT₃ антагонисти или в комбинация с други серотонинергични лекарства (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (Serotonin-norepinephrine



reuptake inhibitors, SNRI)). Препоръчва се подходящо проследяване на пациентите за симптоми, наподобяващи серотонинов синдром.

ФЕРАНТ не трябва да се прилага за превенция или лечение на гадене и повръщане в дните след химиотерапията, освен като не се асоциира с друго приложение на химиотерапия.

Този лекарствен продукт съдържа 0,20 mmol натрий в ампула (до 1,2 mmol за най-високата доза). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролирано количество натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие
Палоносетрон се метаболизира основно от CYP2D6 с минимално участие на изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Въз основа на *in vitro* проучванията палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензима в клинично значими концентрации.

Химиотерапевтични агенти

При предклиничните проучвания палоносетрон не инхибира антитуморната активност на петте изпитвани химиотерапевтични агента (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин и митомицин С).

Метоклопрамид

При клинично проучване не е установено значимо фармакокинетично взаимодействие между еднократна интравенозна доза палоносетрон и стационарната концентрация на перорално приет метоклопрамид, който е CYP2D6 инхибитор.

CYP2D6 индуктори и инхибитори

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма значим ефект върху клирънса на палоносетрон, когато е приет съвместно с CYP2D6 индуктори (дексаметазон и рифампицин) и инхибитори (включително амиодарон, целекоксиб, хлорпромазин, циметидин, доксорубицин, флуоксетин, халоперидол, пароксетин, хинидин, ранитидин, ритонавир, сертралин или тербинафин).

Кортикостероиди

Палоносетрон е прилаган безопасно с кортикостероиди.

Серотонинергични лекарства (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след съвместно приложение на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарства (включително SSRI и SNRI).

Други лекарствени продукти

Палоносетрон е прилаган безопасно с аналгетици, антиеметици/ средства против гадене, антиспазмолитици и антихолинергични лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за случаи на експозиция на палоносетрон по време на бременност. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. По отношение на преминаването през плацентата са налични само ограничени данни от проучванията при животни (вижте точка 5.3).

Няма наличен опит за палоносетрон при бременността при хора. Поради това, палоносетрон не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако лекуващият лекар не прецени, че това е наложително.

Кърмене



Тъй като няма данни по отношение на екскрецията на палоносетрон в кърмата, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението.

Фертилитет

Няма данни по отношение на ефекта на палоносетрон върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като палоносетрон може да предизвика замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания при възрастни при доза 250 микрограма (общо 633 пациенти) най-често наблюдаваните нежелани реакции, поне възможно свързани с палоносетрон, са били главоболие (9%) и констипация (5%).

При клиничните проучвания следните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са наблюдавани като възможно или вероятно свързани с палоносетрон. Те са класифицирани като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Много редки ($< 1/10\ 000$) нежелани реакции са съобщавани в постмаркетинговия опит.

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред според тяхната сериозност.

| Система орган клас | Чести НЛР ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести НЛР ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) | Много редки НЛР ^o ($< 1/10\ 000$) |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувствителност, анафилаксия, анафилактични/анафилактоидни реакции и шок |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Хиперкалиемия, метаболитни нарушения, хипокалиемия, анорексия, хипергликемия, понижен апетит | |
| Психични нарушения | | Тревожност, еуфорично настроение | |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяност | Сънливост, парестезия, периферна невропатия | безсъние, хиперсомния, сетивна |
| Очни нарушения | | Възпаление на очите, амблиопия | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болест на пътуването, тинитус | |
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, екстрасистоли, брадикардия, исхемия на миокарда, тахикардия, синусова синусова | |



| Система орган клас | Чести НЛР ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести НЛР ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) | Много редки НЛР ^o ($< 1/10\ 000$) |
|---|--|---|--|
| | | аритмия, суправентрикуларни екстрасистоли | |
| Съдови нарушения | | Хипотония, хипергония, промяна в цвета на вените, разширени вени | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Хълцане | |
| Стомашно-чревни нарушения | Констипация, диария | Диспепсия, болки в корема, болки в надкоремната област, сухота в устата, газове | |
| Хепатобилиарни нарушения | | Хипербилирубинемия | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Алергичен дерматит, обриви, придружени от сърбеж | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | Артралгия | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Задържане на урина, глюкозурия | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Астения, пирексия, умора, чувство на горещина, грипозно заболяване | Реакция на мястото на инжектиране* |
| Изследвания | | Повишени трансминази, удължаване на QT интервала, видимо при електрокардиограма | |

^o От постмаркетинговия опит

* Включва следното: парене, втвърдяване, дискомфорт и болка.

Педиатрична популация

При педиатричните клинични проучвания за превенция на гадене и повръщане, свързани с умерено до силно еметогенна химиотерапия, 402 пациенти са получили еднократна доза палонсетрон (3 mg, 10 mg или 20 mg/ kg). Следните чести или нечести нежелани реакции са съобщавани при палонсетрон, като никоя не е съобщавана с честота $> 1\%$.

| Система орган клас | Чести НЛР ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести НЛР ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) |
|-------------------------------|--|--|
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замаяност, дискинезия |
| Сърдечни нарушения | | Нарушение на проводимостта под формата на |



| | | |
|--|--|--|
| | | удължаване на QT интервала, видимо при електрокардиограма, синусова тахикардия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Кашлица, диспнея, епистаксис |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Алергичен дерматит, пруритус, кожно нарушение, уртикария |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Пирексия, болка на мястото на инфузия, реакция на мястото на инфузия, болка |

Нежеланите реакции са оценени при педиатричните пациенти, получавали палоносетрон за най-много 4 цикъла на химиотерапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Не са съобщавани случаи на предозиране.

При клиничните проучвания са използвани дози до 6 mg. Групата с най-висока доза показва подобна честота на нежеланите лекарствени реакции спрямо групите на по-ниски дози и не е наблюдавана зависимост между дозата и проявата на нежелани реакции.

Овладяване на симптомите

В малко вероятните случаи на предозиране на ФЕРАНТ е необходимо да се приложи поддържащо лечение. Не са провеждани проучвания при диализа, но въпреки това, поради големият обем на разпределение, диализата не се очаква да бъде ефективно лечение при предозиране с ФЕРАНТ.

Педиатрична популация

Не са съобщавани случаи на предозиране при педиатричните клинични проучвания.

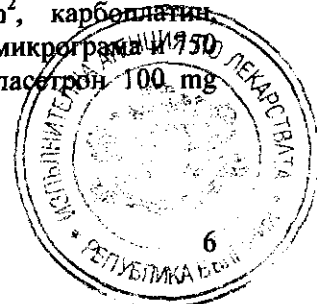
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметици и средства против гадене, серотонинови (5HT3) антагонисти. АТС код: A04AA05.

Палоносетрон е селективен рецепторен антагонист с висок афинитет на 5HT3 рецептора.

При две рандомизирани, двойнослепи проучвания при общо 1132 пациенти, получавали умерено еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, карбоплатин, циклофосфамид $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ и доксорубицин $>25 \text{ mg/m}^2$, палоносетрон 250 микрограма и 750 микрограма са сравнени с ондасетрон 32 mg (полуживот 4 часа) или доласетрон 100 mg (полуживот 7.3 часа), приложени интравенозно на Ден 1 без дексаметазон.



При рандомизирано, двойносляпо проучване при 667 пациенти, получавали силно еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, циклофосфамид $> 1500 \text{ mg/m}^2$ и декарбазин, палоносетрон 250 микрограма и 750 микрограма са сравнени с ондасетрон 32 mg, приложен интравенозно на Ден 1. Дексаметазон е приложен профилактично преди химиотерапия при 67% от пациентите.

Основните проучвания не са предназначени да оценят ефикасността на палоносетрон при забавени пристъпи на гадене и повръщане. Антиеметичното действие е наблюдавано в продължение на 0 – 24 часа, 24 – 120 часа и 0 – 120 часа. Резултатите от проучването при умерено еметогенна химиотерапия и проучването при силно еметогенна химиотерапия са обобщени в таблиците по-долу.

Палоносетрон е не по-малко активен от сравняваните продукти в острата фаза на емеzis както при умерено, така и при силно еметогенни условия.

Въпреки че сравнителната ефикасност на палоносетрон при множествени цикли не е демонстрирана при контролираните клинични проучвания, 875 пациенти, включени в три проучвания във фаза 3, са продължили в едно отворено проучване за безопасност и са лекувани с палоносетрон 750 микрограма да максимум 9 допълнителни цикъла химиотерапия. Общата безопасност се поддържа по време на всички цикли.

Таблица 1: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Умерено еметогенна химиотерапия“ в сравнение с ондасетрон

| | Палоносетрон 250 микрограма (n= 189) | Ондасетрон 32 милиграма (n= 185) | Delta | |
|--|--|--|-------|-------------------------------|
| | % | % | % | |
| Пълен отговор (без повръщане и без животоспасяващо лечение) | | | | 97.5% CI^b |
| 0 – 24 часа | 81.0 | 68.6 | 12.4 | [1.8%, 22.8%] |
| 24 – 120 часа | 74.1 | 55.1 | 19.0 | [7.5%, 30.3%] |
| 0 – 120 часа | 69.3 | 50.3 | 19.0 | [7.4%, 30.7%] |
| Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене) | | | | p-стойност^c |
| 0 – 24 часа | 76.2 | 65.4 | 10.8 | NS |
| 24 – 120 часа | 66.7 | 50.3 | 16.4 | 0.001 |
| 0 – 120 часа | 63.0 | 44.9 | 18.1 | 0.001 |
| Без гадене (по скалата на Ликерт) | | | | p-стойност^c |
| 0 – 24 часа | 60.3 | 56.8 | 3.5 | NS |
| 24 – 120 часа | 51.9 | 39.5 | 12.4 | NS |
| 0 – 120 часа | 45.0 | 36.2 | 8.8 | NS |

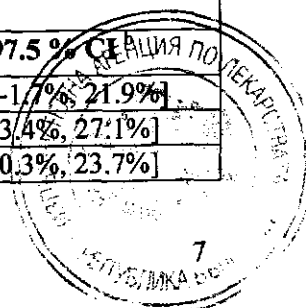
^a Intent-to-treat група.

^b Проучването цели да покаже non-inferiority. По-ниска граница, надвишаваща –15%, показва non-inferiority между палоносетрон и сравнявания продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha=0.05$.

Таблица 2: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Умерено еметогенна химиотерапия“ в сравнение с доласетрон

| | Палоносетрон 250 микрограма (n= 189) | Доласетрон 100 милиграма (n= 191) | Delta | |
|---|--|---|-------|-----------------------------|
| | % | % | % | |
| Пълен отговор (без гадене и без животоспасяващо лечение) | | | | 97.5% CI^b |
| 0 – 24 часа | 63.0 | 52.9 | 10.1 | [-1.7%, 21.9%] |
| 24 – 120 часа | 54.0 | 38.7 | 15.3 | [3.4%, 27.1%] |
| 0 – 120 часа | 46.0 | 34.0 | 12.0 | [0.3%, 23.7%] |



| Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене) | | | | p-стойност ^c |
|--|------|------|------|-------------------------|
| 0 – 24 часа | 57.1 | 47.6 | 9.5 | NS |
| 24 – 120 часа | 48.1 | 36.1 | 12.0 | 0.018 |
| 0 – 120 часа | 41.8 | 30.9 | 10.9 | 0.027 |
| Без гадене (по скалата на Ликерт) | | | | p-стойност ^c |
| 0 – 24 часа | 48.7 | 41.4 | 7.3 | NS |
| 24 – 120 часа | 41.8 | 26.2 | 15.6 | 0.001 |
| 0 – 120 часа | 33.9 | 22.5 | 11.4 | 0.014 |

^a Intent-to-treat група.

^b Проучването цели да покаже non-inferiority. По-ниска граница, надвишаваща -15%, показва non-inferiority между палоносетрон и сравнявания продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha=0.05$.

Таблица 3: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Силно еметогенна химиотерапия“ в сравнение с ондасетрон

| | Палоносетрон 250 микрограма (n= 223) | Ондасетрон 32 милиграма (n= 221) | Delta | |
|---|--|--|-------|------------------------------|
| | % | % | % | |
| Пълен отговор (без гадене и без животоспасяващо лечение) | | | | 97.5 % CI^b |
| 0 – 24 часа | 59.2 | 57.0 | 2.2 | [-8.8 %, 13.1 %] |
| 24 – 120 часа | 45.3 | 38.9 | 6.4 | [-4.6 %, 17.3 %] |
| 0 – 120 часа | 40.8 | 33.0 | 7.8 | [-2.9 %, 18.5 %] |
| Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене) | | | | p-стойност ^c |
| 0 – 24 часа | 56.5 | 51.6 | 4.9 | NS |
| 24 – 120 часа | 40.8 | 35.3 | 5.5 | NS |
| 0 – 120 часа | 37.7 | 29.0 | 8.7 | NS |
| Без гадене (по скалата на Ликерт) | | | | p-value ^c |
| 0 – 24 часа | 53.8 | 49.3 | 4.5 | NS |
| 24 – 120 часа | 35.4 | 32.1 | 3.3 | NS |
| 0 – 120 часа | 33.6 | 32.1 | 1.5 | NS |

^a Intent-to-treat група.

^b Проучването цели да покаже non-inferiority. По-ниска граница, надвишаваща -15 %, показва non-inferiority между палоносетрон и сравнявания продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha=0.05$.

Ефектът на палоносетрон върху кръвното налягане, сърдечната честота и ЕКГ параметрите, включително QTc, са сравними с тези при ондасетрон и доласетрон при клиничните проучвания на индуцирани от химиотерапевтична схема гадене и повръщане (Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV). При неклинични проучвания палоносетрон притежава способността да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличи продължителността на акционния потенциал.

Ефектът на палоносетрон върху QTc интервала е оценен при двойносляпо, рандомизирано, паралелно, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано изпитване при възрастни мъже и жени. Целта е оценяване на ЕКГ ефектите на интравенозно приложен палоносетрон в еднократни дози от 0,25, 0,75 или 2,25 mg при 221 здрави субекти. Проучването не показва ефект върху продължителността на QT/ QTc интервала, нито върху всеки друг ЕКГ интервал при дози до 2,25 mg. Не са показани никакви клинично значими промени в сърдечната честота, атриовентрикуларната проводимост (AV) и сърдечната реполяризация.

Педиатрична популация

Профилактика на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV):



Безопасността и ефикасността на палоносетрон интравенозно в еднократни дози от 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ са проучени при първото клинично проучване при 72 пациенти в следните възрастови групи: >28 дни до 23 месеца (12 пациента), 2 до 11 години (31 пациента) и 12 до 17 години (29 пациента), които са получавали силно или умерено еметогенна химиотерапия. И при двете дозови нива не са възникнали съображения за безопасността. Първичната променлива за ефикасност е процентът пациенти с пълен отговор (CR, дефиниран като липса на еметичен епизод и без реанимационна терапия) през първите 24 часа след началото на прилагане на химиотерапията. Ефикасността на палоносетрон 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ в сравнение с палоносетрон 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ е респективно 54,1% и 37,1%.

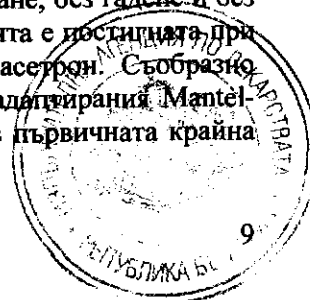
Ефикасността на палоносетрон за превенция на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия при педиатрични пациенти с рак е демонстрирана при второто основно проучване за доказване на non-inferiority, сравняващо еднократна интравенозна инфузия палоносетрон с интравенозно приложен ондасетрон. Общо 493 педиатрични пациенти на възраст от 64 дни до 16,9 години, получаващи умерено (69,2%) или силно еметогенна химиотерапия (30,8%) са лекувани с палоносетрон 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (максимално 0,75 mg), палоносетрон 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (максимално 1,5 mg) или ондасетрон (3 x 0,15 mg/kg, максимална обща доза 32 mg) 30 минути преди започване на еметогенната химиотерапия през Цикъл 1. Повечето пациенти са били нови за химиотерапия (78,5%) във всички групи на лечение. Прилаганата еметогенна химиотерапия включва доксорубин, циклофосфамид (<1500 mg/m²), ифосфамид, цисплатин, дактиномицин, карбоплатин и даунорубин. Адювантно при химиотерапията при 55% от пациентите са прилагани кортикостероиди, включително дексаметазон. Първичната крайна точка за ефикасност е Пълен отговор в острата фаза на първия цикъл химиотерапия, дефинирана като липса на повръщане, гадене и реанимационна терапия през първите 24 часа след започване на химиотерапията. Ефикасността е базирана на доказването на non-inferiority на интравенозен палоносетрон в сравнение с интравенозен ондасетрон. Критериите за non-inferiority са спазени, ако долната граница на 97,5% сигурен интервал за разликата между нормата на Пълен отговор на интравенозен палоносетрон минус интравенозен ондасетрон е по-голяма от -15%. В групите на палоносетрон 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и ондасетрон пропорцията на пациентите с CR_{0-24h} е 54,2%, 59,4% и 58,6%. Тъй като 97,5% сигурен интервал (слоево адаптиран тест на Mantel-Haenszel) на разликите в CR_{0-24h} между палоносетрон 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и ондасетрон е бил [-11,7%, 12,4%], доза от 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ палоносетрон демонстрира non-inferiority спрямо ондасетрон.

Независимо, че това проучване показва, че педиатричните пациенти се нуждаят от по-висока доза палоносетрон от възрастните за превенция на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия, профилът на безопасност е сходен с установения профил при възрастни (вижте точка 4.8). Фармакокинетична информация е предоставена в точка 5.2.

Превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV):

Проведени са две педиатрични проучвания. Безопасността и ефикасността на палоносетрон интравенозно при еднократни дози от 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ са сравнени при първото клинично проучване при 150 пациенти в следните възрастови групи: 28 дни до 23 месеца (7 пациента), 2 до 11 години (96 пациента) и 12 до 16 години (47 пациенти), претърпели планова операция. В никоя от групите на лечение не са възникнали съображения за безопасността. Процентът пациенти без повръщане през периода 0 – 72 часа след операцията е бил сходен след палоносетрон 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ или 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (88% срещу 84%).

Второто педиатрично проучване е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, с паралелни групи, активен контрол проучване за non-inferiority с еднократна доза, което сравнява палоносетрон интравенозно (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, максимално 0,075 mg) с ондасетрон интравенозно. В него са участвали общо 670 педиатрични хирургични пациенти на възраст от 30 дни до 16,9 години. Първичната крайна точка на ефикасност е Пълен отговор (CR: без повръщане, без гадене и без антиеметична реанимационна терапия) през първите 24 часа след операцията е постигната при 78,2% от пациентите на палоносетрон и 82,7% от пациентите на ондасетрон. Съобразно предварително определения интервал на non-inferiority от -10%, слоево адаптирания Mantel-Haenszel статистически сигурен интервал на non-inferiority за разликата в първичната крайна



точка, пълния отговор (CR) е била [-10,5, 1,7%], като по този начин не е демонстриран *non-inferiority*. В никоя от групите на лечение не са възникнали съображения за безопасността. Моля вижте точка 4.2 за информация за педиатричната употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение първоначално се наблюдава понижаване на плазмените концентрации, последвано от бавно елиминиране от организма, при среден терминален елиминационен полуживот от приблизително 40 часа. Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата на съотношението концентрация/ време (AUC_{0-∞}) обикновено са пропорционални на дозата при дози в диапазона 0,3–90 µg/kg при здрави субекти и при пациенти с рак.

След интравенозно приложение на палоносетрон 0,25 mg веднъж през ден за 3 дози при 11 пациенти с рак на тестисите средното (± SD) повишение в плазмената концентрация на палоносетрон от Ден 1 до Ден 5 е било 42 ± 34 %. След интравенозно приложение на палоносетрон 0,25 mg веднъж дневно за 3 дни при 12 здрави субекти средното (± SD) повишение в плазмената концентрация на палоносетрон от Ден 1 до Ден 3 е било 110 ± 45%. Фармакокинетични симулации показват, че цялостната експозиция (AUC_{0-∞}) на 0,25 mg палоносетрон интравенозно, приет веднъж дневно за 3 последователни дни е сходна с тази при еднократна интравенозна доза от 0,75 mg, въпреки че C_{max} при еднократна доза от 0,75 mg са били по-високи.

Разпределение

При препоръчаните дози палоносетрон се разпределя обширно в организма с обем на разпределение приблизително 6,9 до 7,9 l/kg. Приблизително 62% от палоносетрон се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Палоносетрон се елиминира по два начина, около 40% се елиминира през бъбреците и приблизително 50% се метаболизира до два основни метаболита, които имат по-малко от 1% от активността на палоносетрон като 5HT₃ рецепторен антагонист. *In vitro* проучванията на метаболизма показват, че CYP2D6 и в по-малка степен, CYP3A4 и CYP1A2 изоензимите участват в метаболизма на палоносетрон. Въпреки това, клиничните фармакокинетични параметри не се различават съществено при слаби и силни метаболитатори на CYP2D6 субстратите. Палоносетрон не инхибира или индуцира цитохром P450 изоензимите в клинично значими концентрации.

Елиминиране

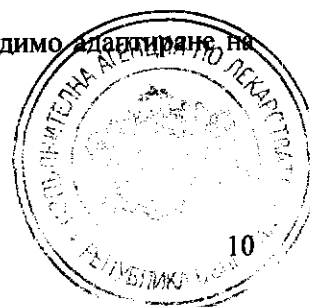
След еднократна интравенозна доза от 10 микрограма/ кг [14C]-палоносетрон приблизително 80% от дозата се отделя в рамките на 144 часа в урината, като съдържанието на палоносетрон представлява приблизително 40% от приложената доза, под формата на непроменено активно вещество. След еднократна интравенозна болус инжекция при здрави субекти общият телесен клирънс на палоносетрон е 173 ± 73 ml/min, а бъбречният клирънс 53 ± 29 ml/min. Ниският общ телесен клирънс и големият обем на разпределение имат за резултат терминален плазмен елиминационен полуживот от приблизително 40 часа. При десет процента от пациентите средният терминален елиминационен полуживот е по-висок от 100 часа.

Фармакокинетика при специални популации

Пациенти в старческа възраст

Възрастта не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пол



Полът не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола на пациента.

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни за еднократна интравенозна доза палоносетрон са получени при подгрупа педиатрични пациенти с рак (n=280), които са получавали 10 µg/kg или 20 µg/kg. При повишаване на дозата от 10 µg/kg до 20 µg/kg е наблюдавано пропорционално на дозата повишение на средната AUC. След еднократна интравенозна инфузия на палоносетрон 20 µg/kg максималните плазмени концентрации (C_T), съобщени в края на 15-минутната инфузия са варирали в голяма степен във всички възрастови групи, с тенденция да са по-ниски при пациенти < 6 години в сравнение с по-големите педиатрични пациенти. Средният полуживот е 29,5 часа при всички възрастови групи и варира от около 20 до 30 часа в различните възрастови групи след приложение на 20 µg/kg.

Общият телесен клирънс (l/h/kg) при пациенти на възраст от 12 до 17 години е сходен с този при здрави възрастни. Не са наблюдавани очевидни различия в обема на разпределение, когато е изразен в l/kg.

Таблица 4: Фармакокинетични параметри при педиатрични пациенти с рак след интравенозна инфузия на палоносетрон 20 µg/kg за над 15 минути и при възрастни пациенти с рак, които получават дози от 3 и 10 µg/kg палоносетрон като интравенозна болус инжекция.

| | Педиатрични пациенти с рак ^a | | | | Възрастни пациенти с рак ^b | |
|--|---|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|-------------|
| | <2 г. | 2 до <6 г. | 6 до <12 г. | 12 до <17 г. | 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} , часове | 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 |
| Клирънс ^c , l/h/kg | 0.31 (34.7) | 0.23 (51.3) | 0.19 (46.8) | 0.16 (27.8) | 0.10 (0.04) | 0.13 (0.05) |
| Обем на разпределение ^{c, d} , l/kg | 6.08 (36.5) | 5.29 (57.8) | 6.26 (40.0) | 6.20 (29.0) | 7.91 (2.53) | 9.56 (4.21) |

^a Фармакокинетични параметри изразени като Средно геометрични (CV) с изключение на T_{1/2}, което е средно.

^b Фармакокинетични параметри изразени като Средно аритметични (SD)

^c Клирънсът и обемът на разпределение при педиатрични пациенти са изчислени комбинирано, адаптирани спрямо теглото в двете дозови групи – 10 µg/kg и 20 µg/kg. При възрастни различните нива на дозата са посочени в заглавието на колоната.

^d V_{ss} е съобщаван при педиатрични пациенти с рак, докато V_z е съобщаван при възрастни пациенти с рак.

Бъбречно увреждане

Леко до умерено бъбречно увреждане не повлиява значимо фармакокинетичните параметри на палоносетрон. Тежкото бъбречно увреждане понижава бъбречния клирънс, но въпреки това, общият телесен клирънс при тези пациенти е сходен на този при здрави субекти. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане не повлиява значимо общия телесен клирънс на палоносетрон в сравнение със здрави субекти. Независимо, че терминалният елиминационен полуживот и



средната системна експозиция на палоносетрон се повишават при пациенти с тежко чернодробно увреждане, това не изисква понижаване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти при неклиничните проучвания са наблюдавани само в експозиции, които сериозно превишават максималните експозиции при хора, като те имат малко значение за клиничната употреба.

Неклиничните проучвания показват, че палоносетрон, единствено в изключително високи концентрации, може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличи продължителността на акционния потенциал.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Налични са ограничени данни от проучванията при животни по отношение на преминаването през плацентата (вижте точка 4.6).

Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка равняваща се на поне 30 дози терапевтичната експозиция при хора), прилагани ежедневно за период от 2 години, водят до повишена честота на чернодробни тумори, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната кора) и кожни тумори при плъхове, но не и при мишки. Обуславящите ги механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като палоносетрон е предназначен за еднократно приложение при хора, тези находки не се считат за значими за клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Динатриев едетат
Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на ампулата разтворът трябва да се използва веднага и всяко неизползвано количество от разтвора трябва да бъде изхвърлено.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула от прозрачно стъкло с вместимост 5 ml.



Картонена кутия, съдържаща 1, 5 или 10 ампули.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба, неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MEDOCHEMIE LTD, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20160201

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юни 2016

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20 април 2016

