

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palonosetron Teva 250 microgrammi soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 250 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni flaconcino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, incolore, priva di particelle visibili, con un pH di 4,5-5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palonosetron Teva è indicato negli adulti per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena,
- la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

Palonosetron Teva è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Palonosetron Teva deve essere utilizzato esclusivamente prima della somministrazione della chemioterapia. Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario, sotto opportuna supervisione medica.

Posologia

Adulti

250 microgrammi di palonosetron somministrati in un unico bolo endovenoso, circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia. Palonosetron Teva deve essere iniettato nell'arco di 30 secondi.

L'efficacia di Palonosetron Teva nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata con l'aggiunta di un corticosteroide somministrato prima della chemioterapia.

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni di età):

20 microgrammi/kg (la dose massima totale non deve superare 1.500 microgrammi) di palonosetron, somministrati come singola infusione endovenosa di 15 minuti a partire da circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia.

La sicurezza e l'efficacia di Palonosetron Teva nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. I dati sull'uso di Palonosetron Teva nella prevenzione della nausea e del vomito in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Non sono disponibili dati per i pazienti con insufficienza renale terminale sottoposti a emodialisi.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione. Due casi di costipazione con ritenzione fecale che ha reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 750 microgrammi.

A tutti i livelli di dosaggio testati, palonosetron non ha indotto un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc. Uno studio specifico approfondito del QT/QTc è stato condotto su volontari sani per ottenere dati definitivi a dimostrazione dell'effetto di palonosetron sul QT/QTc (vedere paragrafo 5.1).

Tuttavia, come per gli altri 5-HT₃ antagonisti, si raccomanda cautela nell'uso di palonosetron in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di 5-HT₃ antagonisti.

Sono stati riferiti casi di sindrome serotoninergica con l'uso di 5-HT₃ antagonisti, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome serotoninergica.

Palonosetron Teva non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito nei giorni successivi alla chemioterapia se non associato alla somministrazione di un'altra chemioterapia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ma se viene somministrata la dose massima per i bambini (6 flaconcini), il contenuto di sodio corrisponde a 1,2 mmol di sodio (28 mg).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi *in vitro*, palonosetron a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450.

Agenti chemioterapici

Negli studi preclinici, palonosetron non ha inibito l'attività antitumorale dei cinque agenti chemioterapici testati (cisplatino, ciclofosfamide, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

Metoclopramide

In uno studio clinico, non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra un'unica dose endovenosa di palonosetron e la concentrazione allo stato stazionario di metoclopramide orale, che è un inibitore del CYP2D6.

Induttori e inibitori del CYP2D6

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata dimostrata l'assenza di effetti significativi sulla clearance di palonosetron quando questo è stato somministrato in concomitanza con induttori (desametasone e rifampicina) e inibitori (tra cui amiodarone, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, chinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina) del CYP2D6.

Corticosteroidi

Palonosetron è stato somministrato in modo sicuro con corticosteroidi.

Farmaci serotoninergici (per es. SSRI e SNRI)

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica successivamente all'uso concomitante di 5-HT₃ antagonisti e di altri farmaci serotoninergici (compresi SSRI e SNRI).

Altri medicinali

Palonosetron è stato somministrato in modo sicuro con medicinali analgesici, antiemetici/antinausea, antispastici e anticolinergici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per Palonosetron non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 5.3).

Non vi sono esperienze di somministrazione di palonosetron durante la gravidanza umana. Pertanto, palonosetron non deve essere utilizzato in donne in stato di gravidanza, a meno che il medico non lo ritenga essenziale.

Allattamento

Data l'assenza di dati riguardanti l'escrezione di palonosetron nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di palonosetron sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dato che palonosetron può indurre capogiro, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici su adulti ad una dose di 250 microgrammi (totale 633 pazienti), le reazioni avverse più comunemente osservate, almeno possibilmente collegate a palonosetron, sono state cefalea (9%) e costipazione (5%).

Negli studi clinici, sono state osservate le seguenti reazioni avverse (RA) come possibilmente o probabilmente legate a palonosetron. Queste sono state classificate come comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Reazioni avverse molto rare ($< 1/10.000$) sono state segnalate nella fase post-marketing.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate qui di seguito in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Reazioni avverse non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Reazioni avverse molto rare ^o ($< 1/10.000$)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, anafilassi, reazione anafilattica/anafilattoid e e shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia, disturbo metabolico, ipocalcemia, ipokaliemia, anoressia, iperglicemia, appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Ansia, umore euforico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Sonnolenza, insonnia, parestesia, ipersonnia, neuropatia sensoriale periferica	
Patologie dell'occhio		Irritazione oculare, ambliopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Cinetosi, tinnito	
Patologie cardiache		Tachicardia, bradicardia, extrasistoli, ischemia miocardica, tachicardia sinusale, aritmia sinusale, extrasistoli sopraventricolari	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione, alterazione del colore delle vene, vena distesa	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione, diarrea	Dispepsia, dolore addominale, dolore addominale superiore, bocca secca, flatulenza	
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto		Dermatite allergica, esantema pruriginoso	

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni (≥1/100, <1/10)	Reazioni avverse non comuni (≥1/1.000, <1/100)	Reazioni avverse molto rare^o (<1/10.000)
sottocutaneo			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione di urina, glicosuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, piressia, affaticamento, sentire caldo, malattia simil-influenzale	Reazioni in sede di iniezione*
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	

^o Dall'esperienza post-marketing

* Comprende i seguenti: bruciore, indurimento, fastidio e dolore

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici pediatrici per la prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, 402 pazienti hanno ricevuto una dose singola di palonosetron (3, 10 o 20 µg/kg). Le seguenti reazioni avverse comuni o non comuni sono state segnalate per palonosetron, nessuna delle quali con una frequenza > 1%.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni (≥1/100, <1/10)	Reazioni avverse non comuni (≥1/1.000, <1/100)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, discinesia
Patologie cardiache		Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, disturbo di conduzione, tachicardia sinusale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea, epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica, prurito, patologia della cute, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore in sede di infusione, reazione in sede di infusione, dolore

Le reazioni avverse sono state valutate nei pazienti pediatrici trattati con palonosetron per un massimo di 4 cicli di chemioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Negli studi clinici sono state utilizzate dosi fino a 6 mg. Il gruppo trattato con la dose più elevata ha mostrato un'incidenza di reazioni avverse simile a quella osservata nei gruppi trattati con altri dosaggi, e non sono stati osservati effetti di correlazione dose-risposta. Nell'improbabile eventualità di sovradosaggio con palonosetron, questo deve essere trattato con terapia di supporto. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi; tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione, è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio con palonosetron.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT₃). Codice ATC: A04AA05

Palonosetron è un antagonista recettoriale selettivo ad elevata affinità per il recettore 5-HT₃. In due studi randomizzati, in doppio cieco, su un totale di 1.132 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena comprendente cisplatino ≤ 50 mg/m², carboplatino, ciclofosfamide ≤ 1.500 mg/m² e doxorubicina > 25 mg/m², palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg (emivita 4 ore) o dolasetron 100 mg (emivita 7,3 ore) somministrati per via endovenosa il Giorno 1, senza desametasone.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, su un totale di 667 pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena comprendente cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamide > 1.500 mg/m² e dacarbazina, palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg somministrato per via endovenosa il Giorno 1. Il desametasone è stato somministrato come profilassi prima della chemioterapia nel 67% dei pazienti.

Gli studi pivotal non sono stati concepiti per valutare l'efficacia di palonosetron nella nausea e nel vomito a insorgenza ritardata. L'attività antiemetica è stata osservata nel corso di 0-24 ore, 24-120 ore e 0-120 ore. I risultati degli studi sulla chemioterapia moderatamente emetogena e dello studio sulla chemioterapia altamente emetogena sono riassunti nelle tabelle seguenti.

Palonosetron è risultato non inferiore rispetto ai farmaci di confronto nella fase acuta dell'emesi, sia nel contesto moderatamente emetogeno che in quello altamente emetogeno.

Sebbene in studi clinici controllati non sia stata dimostrata l'efficacia comparativa di palonosetron in cicli multipli, 875 pazienti arruolati nei 3 studi di fase III hanno continuato uno studio di sicurezza in aperto e sono stati trattati con 750 microgrammi di palonosetron per un massimo di 9 cicli supplementari di chemioterapia. La sicurezza generale è stata mantenuta durante tutti i cicli.

Tabella 1: Percentuale di pazienti ^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a ondansetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n=189)	Ondansetron 32 milligrammi (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5% CI^b
0 - 24 ore	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 - 120 ore	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 - 120 ore	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				p-value^c
0 - 24 ore	76,2	65,4	10,8	NS
24 - 120 ore	66,7	50,3	16,4	0,001
0 - 120 ore	63,0	44,9	18,1	0,001
Assenza di nausea (Scala Likert)				p-value^c
0 - 24 ore	60,3	56,8	3,5	NS
24 - 120 ore	51,9	39,5	12,4	NS
0 - 120 ore	45,0	36,2	8,8	NS

^a Coorte intent-to-treat.

^b Lo studio è stato disegnato per mostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15% dimostra la non inferiorità tra Palonosetron EV e il farmaco di confronto.

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha=0,05$.

Tabella 2: Percentuale di pazienti ^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a dolasetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n=185)	Dolasetron 100 milligrammi (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5% CI^b
0 - 24 ore	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 - 120 ore	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 - 120 ore	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				p-value^c
0 - 24 ore	57,1	47,6	9,5	NS
24 - 120 ore	48,1	36,1	12,0	0,018
0 - 120 ore	41,8	30,9	10,9	0,027
Assenza di nausea (Scala Likert)				p-value^c
0 - 24 ore	48,7	41,4	7,3	NS
24 - 120 ore	41,8	26,2	15,6	0,001
0 - 120 ore	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Coorte intent-to-treat.

^b Lo studio è stato disegnato per mostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Palonosetron EV e il farmaco di confronto.

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha=0,05$.

Tabella 3: Percentuale di pazienti ^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia altamente emetogena rispetto a ondansetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n=223)	Ondansetron 32 milligrammi (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5% CI^b
0 - 24 ore	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 - 120 ore	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 - 120 ore	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				p-value^c
0 - 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 - 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 - 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
Assenza di nausea (Scala Likert)				p-value^c
0 - 24 ore	53,8	49,3	4,5	NS
24 - 120 ore	35,4	32,1	3,3	NS
0 - 120 ore	33,6	32,1	1,5	NS

^a Coorte intent-to-treat.

^b Lo studio è stato disegnato per mostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15% dimostra la non inferiorità tra Palonosetron EV e il farmaco di confronto.

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha=0,05$.

In studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV), l'effetto del palonosetron su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri ECG, incluso il QTc, è stato paragonabile a quello di ondansetron e dolasetron. In studi non clinici, palonosetron ha dimostrato la capacità di bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e di prolungare la durata del potenziale d'azione.

L'effetto del palonosetron sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), in uomini e donne adulti. L'obiettivo era valutare gli effetti sull'ECG del palonosetron somministrato per via endovenosa, a dosi singole di 0,25, 0,75 o 2,25 mg, in 221 soggetti sani. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto sulla durata dell'intervallo QT/QTc, né su altri intervalli dell'ECG, a dosi fino a 2,25 mg. Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare (AV) e ripolarizzazione cardiaca.

Popolazione pediatrica

Prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV):

La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 3 µg/kg e 10 µg/kg sono state esaminate in uno studio clinico su 72 pazienti nelle fasce d'età da > 28 giorni a 23 mesi (12 pazienti), da 2 a 11 anni (31 pazienti) e da 12 a 17 anni (29 pazienti), sottoposti a chemioterapia altamente o moderatamente emetogena. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei due livelli posologici. La variabile di efficacia primaria è stata la percentuale di pazienti con risposta completa (CR, definita come nessun episodio emetico e nessuna terapia di salvataggio) durante le prime 24 ore dall'inizio della somministrazione della chemioterapia. L'efficacia dopo la somministrazione di palonosetron 10 µg/kg rispetto a palonosetron 3 µg/kg è stata rispettivamente del 54,1% e del 37,1%.

L'efficacia di palonosetron per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia in pazienti oncologici pediatrici è stata dimostrata in un secondo studio pivotal di non inferiorità, che ha confrontato una singola infusione endovenosa di palonosetron con un regime di ondansetron per via endovenosa. 493 pazienti pediatrici di età compresa tra 64 giorni e 16,9 anni, sottoposti a chemioterapia moderatamente (69,2%) o altamente (30,8%) emetogena, sono stati trattati con palonosetron 10 µg/kg (massimo 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimo 1,5 mg) o ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale massima 32 mg) 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia emetogena

durante il Ciclo 1. In tutti i gruppi di trattamento, la maggior parte dei pazienti era già stata sottoposta a precedente chemioterapia (78,5%). Le chemioterapie emetogene somministrate comprendevano doxorubicina, ciclofosfamide (< 1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatino, dactinomicina, carboplatino e daunorubicina. Corticosteroidi adiuvanti, incluso desametasone, sono stati somministrati con la chemioterapia nel 55% dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa nella fase acuta del primo ciclo di chemioterapia, definita come assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio nelle prime 24 ore dall'inizio della chemioterapia. L'efficacia è stata stabilita sulla base della dimostrazione della non inferiorità di palonosetron per via endovenosa rispetto a ondansetron per via endovenosa. I criteri di non inferiorità erano soddisfatti se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% per la differenza nei tassi di risposta completa di palonosetron per via endovenosa meno ondansetron per via endovenosa era maggiore di -15%. Nei gruppi palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetron, la percentuale di pazienti con CR_{0-24h} è stata del 54,2%, del 59,4% e del 58,6%. Poiché l'intervallo di confidenza al 97,5% (test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato) della differenza nella CR_{0-24h} tra palonosetron 20 µg/kg e ondansetron era [-11,7%, 12,4%], la dose di palonosetron di 20 µg/kg ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ondansetron.

Anche se questo studio ha dimostrato che i pazienti pediatrici richiedono una dose di palonosetron più elevata rispetto agli adulti per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia, il profilo di sicurezza è coerente con quello accertato negli adulti (vedere paragrafo 4.8). Le informazioni di farmacocinetica sono fornite nel paragrafo 5.2.

Prevenzione di nausea e vomito post-operatori (post operative nausea and vomiting, PONV):

Sono stati condotti due studi clinici pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 1 µg/kg e 3 µg/kg sono state confrontate in uno studio clinico su 150 pazienti, nelle fasce d'età da > 28 giorni a 23 mesi (7 pazienti), da 2 a 11 anni (96 pazienti) e da 12 a 16 anni (47 pazienti), sottoposti a intervento chirurgico di elezione. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti senza emesi durante le 0-72 ore post-operatorie è stata simile dopo la somministrazione di palonosetron 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% vs 84%). Il secondo studio clinico pediatrico era uno studio di non inferiorità multicentrico, in doppio cieco, double-dummy, randomizzato, a gruppi paralleli, con controllo attivo, a dose singola, che ha confrontato palonosetron e.v. (1 µg/kg, massimo 0,075 mg) rispetto a ondansetron e.v. Hanno partecipato in totale 670 pazienti chirurgici pediatrici, di età compresa tra 30 giorni e 16,9 anni. L'endpoint primario di efficacia, la risposta completa (CR: assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio) durante le prime 24 ore post-operatorie, è stato raggiunto nel 78,2% dei pazienti del gruppo palonosetron e nell'82,7% dei pazienti del gruppo ondansetron. Dato il margine di non inferiorità pre-specificato del -10%, l'intervallo di confidenza di non inferiorità statistica (test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato) della differenza nell'endpoint primario, la risposta completa (CR), è stato [-10,5, 1,7%]; pertanto, la non inferiorità non è stata dimostrata. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento.

Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa, un calo iniziale delle concentrazioni plasmatiche è seguito dalla lenta eliminazione dall'organismo, con un'emivita terminale di eliminazione media di circa 40 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) media e l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC_{0-∞}) sono generalmente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,3-90 µg/kg in soggetti sani e in pazienti oncologici.

In seguito alla somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg a giorni alterni, per 3 dosi, in 11 pazienti con carcinoma testicolare, l'aumento medio (± DS) della concentrazione plasmatica dal Giorno 1 al Giorno 5 è stato del 42 ± 34%. Dopo la somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg una volta al giorno per 3 giorni in 12 soggetti sani, l'aumento medio (± DS) della concentrazione plasmatica di palonosetron dal Giorno 1 al Giorno 3 è stato del 110 ± 45%.

Le simulazioni farmacocinetiche dimostrano che l'esposizione complessiva ($AUC_{0-\infty}$) di 0,25 mg di palonosetron per via endovenosa, somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi, è stata simile ad una dose endovenosa singola da 0,75 mg, sebbene la C_{max} della dose singola da 0,75 mg fosse più elevata.

Distribuzione

Palonosetron alla dose raccomandata è ampiamente distribuito nell'organismo, con un volume di distribuzione di circa 6,9-7,9 l/kg. Palonosetron si lega per circa il 62% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Palonosetron viene eliminato per una duplice via, circa il 40% viene eliminato per via renale e circa il 50% viene metabolizzato a formare due metaboliti primari, che presentano meno dell'1% dell'attività antagonista del recettore 5-HT₃ di palonosetron. Gli studi in vitro sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP2D6 e, in misura minore, gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 sono coinvolti nel metabolismo del palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti (PM) e rapidi (EM) dei substrati del CYP2D6. A concentrazioni clinicamente rilevanti, palonosetron non inibisce né induce gli isoenzimi del citocromo P450.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione endovenosa di 10 µg/kg di [¹⁴C]-palonosetron, circa l'80% della dose è stata recuperata nelle urine entro 144 ore, laddove palonosetron rappresentava circa il 40% della dose somministrata, sotto forma di principio attivo immodificato. Dopo una somministrazione in un unico bolo endovenoso in soggetti sani, la clearance corporea totale di palonosetron era di 173 ± 73 ml/min e la clearance renale era di 53 ± 29 ml/min. La bassa clearance corporea totale e il grande volume di distribuzione hanno comportato un'emivita terminale di eliminazione nel plasma di circa 40 ore. Il dieci per cento dei pazienti ha un'emivita terminale di eliminazione media superiore a 100 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani

L'età non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Genere

Il genere non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al genere.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica per palonosetron e.v. in dose singola sono stati ottenuti da un sottinsieme di pazienti oncologici pediatrici (n=280) trattati con 10 µg/kg o 20 µg/kg. Quando la dose è stata incrementata da 10 µg/kg a 20 µg/kg, si è osservato un aumento proporzionale alla dose dell'AUC media. Dopo l'infusione endovenosa in dose singola di palonosetron e.v. 20 µg/kg, le concentrazioni plasmatiche di picco (C_T) riportate al termine dell'infusione di 15 minuti erano altamente variabili in tutte le fasce d'età e tendevano a essere inferiori nei pazienti < 6 anni di età rispetto ai pazienti pediatrici di età superiore. Dopo la somministrazione di 20 µg/kg, l'emivita mediana è stata di 29,5 ore in tutte le fasce d'età e variava da circa 20 a 30 ore tra le fasce d'età.

La clearance corporea totale (l/h/kg) nei pazienti da 12 a 17 anni è risultata simile a quella osservata negli adulti sani. Non vi sono differenze evidenti nel volume di distribuzione espresso in l/kg.

Tabella 4: Parametri di farmacocinetica nei pazienti oncologici pediatrici dopo infusione endovenosa di Palonosetron EV ad una dose di 20 µg/kg nell'arco di 15 min e nei pazienti oncologici adulti trattati con dosi di 3 e 10 µg/kg di palonosetron in bolo endovenoso.

	Pazienti oncologici pediatrici ^a				Pazienti oncologici adulti ^b	
	<2 anni	da 2 a <6 anni	da 6 a <12 anni	da 12 a <17 anni	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} , ore	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/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)
Volume di distribuzione ^{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 Parametri di farmacocinetica espressi come media geometrica (CV), eccetto per T_{1/2} che rappresenta valori mediani.

^b Parametri di farmacocinetica espressi come media aritmetica (DS)

^c Clearance e volume di distribuzione nei pazienti pediatrici sono stati calcolati con aggiustamento per il peso dai gruppi trattati con dosi di 10 µg/kg e di 20 µg/kg combinati. Negli adulti, i diversi livelli di dose sono indicati nel titolo della colonna.

^d V_{ss} è riportato per i pazienti oncologici pediatrici, mentre V_z è riportato per i pazienti oncologici adulti.

Danno renale

Una compromissione renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. Una compromissione renale grave riduce la clearance renale, ma la clearance corporea totale in questi pazienti è comunque simile a quella dei soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti emodializzati.

Compromissione epatica

La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance corporea totale di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media del palonosetron risultano aumentate nei soggetti con compromissione epatica grave, ciò non richiede una riduzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi non clinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Gli studi non clinici indicano che palonosetron, solo a concentrazioni molto elevate, può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati, ottenuti da studi su animali, riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce un' almeno 30 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del

surrene) e tumori cutanei nei ratti, ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che Palonosetron Teva è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati sono ritenuti di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Disodio edetato
Sodio citrato (E331)
Acido citrico monoidrato (E330)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E507)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

All'apertura del flaconcino, utilizzare immediatamente ed eliminare la soluzione eventualmente inutilizzata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma clorobutile/butile grigio (rivestimento in fluoro polimero) e cappuccio in alluminio, con disco in plastica polipropilenica.
Disponibile in confezioni da 1 flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide, trasparenti e prive di particelle.

Solo monouso, la soluzione eventualmente inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 – Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044109015 - "250 microgrammi soluzione iniettabile" - 1 Flaconcino in vetro da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|

Agenzia Italiana del Farmaco