

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palonosetron Reig Jofre 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Yksi 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi pullo sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) (katso kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH-arvo on 4.5 - 5.5 ja osmolaalisuus 250 – 375 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palonosetron Reig Jofre on tarkoitettu aikuisten:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä,
- pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

Palonosetron Reig Jofre on tarkoitettu vähintään 1 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä sekä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Palonosetron Reig Jofre tulee käyttää vain ennen kemoterapiaa. Tätä lääkevalmistetta saa annostella ainoastaan hoitoalan ammattilainen asianmukaisen lääketieteellisen valvonnan alla.

Annostus

Aikuiset

250 mikrogrammaa palonosetronia annosteltuna yksittäisenä laskimonsisäisenä bolusannoksena noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon alkamista. Palonosetron Reig Jofre tulee injisoida 30 sekunnin kuluessa.

Palonosetron Reig Jofren tehoa voimakkaasti emeettisen solunsalpaajahoidon aikaansaaman

pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyn yhteydessä voidaan parantaa antamalla ennen solunsalpaajahoitoa kortikosteroidia.

Iäkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)

20 mikrogrammaa palonosetronia / kg (suurin kokonaisannos ei saa ylittää 1500 mikrogrammaa) kerralla annettavana 15 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona, joka aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Palonosetron Reig Jofre-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tiedot Palonosetron Reig Jofre-valmisteen käytöstä alle 2 vuoden ikäisten lasten pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ovat rajallisia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysihoidossa olevia, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita koskevaa tietoa ei ole saatavissa.

Antotapa

Laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksusuolen läpikulku-aikaa, tulee ummetusta tai subakuuttia suolitukosta aiemmin sairastaneita potilaita tarkkailla annostelun jälkeen. Palonosetronin 750 mikrogramman käytön yhteydessä on raportoitu ulosteen pakkautumisen takia kaksi sairaalahoitoa – vaatinutta ummetustapausta.

Palonosetroni ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää QTc-ajan pidentymistä millään mitatuilla annostasoilla. Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin erityinen perusteellinen QT/QTc-tutkimus varman tiedon saamiseksi palonosetronin vaikutuksesta QT/QTc:een (ks. kohta 5.1).

Kuten muidenkin 5-HT₃-antagonistien suhteen, varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa palonosetronin käytössä potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika tai joilla se todennäköisesti tulee pidentymään. Näihin kuuluvat potilaat, joilla tai joiden suvussa on aikaisemmin ollut QT-ajan pidentymistä, epänormaaleja elektrolyyttitasoja, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiaa ja sydämen johtumishäiriöitä sekä potilaat, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka aiheuttavat QT-ajan pidentymistä tai epänormaaleja elektrolyyttitasoja. Hypokalemia ja hypomagnesemia pitää korjata ennen 5-HT₃-antagonistien antoa.

Serotoniinireseptoreihin on raportoitu, kun 5-HT₃-antagonisteja on käytetty joko yksin tai yhdessä

muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa [mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)]. Potilaiden asianmukaista monitorointia serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Palonosetron Reig Jofrea ei tule käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon kemoterapian annostelun jälkeisinä päivinä, ellei sen käyttöön liity toinen kemoterapian annostelu.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden, mutta jos lapsille annetaan suurin mahdollinen annos (6 pulloa) vastaa natriumpitoisuus 1,2 mmol natriumia (27,90 mg).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n avulla ja vähäisessä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 – isoentsyymien katalysoimana. In vitro –tutkimusten mukaan palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 –isoentsyymejä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Solunsalpaajalääkkeaineet

Prekliinisissä tutkimuksissa palonosetroni ei inhiboinut viiden tutkitun solunsalpaajan antituumoriaktiiviteettia (sisplatiini, siklofosfamidi, sytarabiini, doksorubiini ja mitomysiini C).

Metoklopramidi

Kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu mitään merkitsevää farmakokineettistä yhteisvaikutusta palonosetronin laskimonsisäisen kerta-annoksen ja oraalisen metoklopramidin (CYP2D6-inhibiittori) vakaan tilan –pitoisuuden välillä.

CYP2D6-indusorit ja -inhibiittorit

Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa on osoitettu, ettei palonosetronin puhdistumaan vaikuttanut merkittävästi sen samanaikainen annostelu yhdessä CYP2D6-induktorien (deksametasoni ja rifampisiini) ja CYP2D6-inhibiittorien (mukaan lukien amiodaroni, selekoksibi, klorpromatsiini, simetiidiini, doksorubiini, fluoksetiini, haloperidoli, paroksetiini, kinidiini, ranitidiini, ritonaviiri, sertraliini tai terbinafiini) kanssa.

Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT₃ -antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (ml. SSRI ja SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen.

Muut lääkevalmisteet

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti analgeettien, antiemeettisten/pahoinvointia ehkäisevien aineiden, antispasmodisten aineiden ja antikolinergisten lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Palonosetronin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 5.3.).

Palonosetronin käytöstä raskauden aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Siksi palonosetronia ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, jollei lääkäri katso sen käytön olevan välttämätöntä.

Imetys

Koska palonosetronin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja, rintaruokinta on lopetettava hoidon

ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja palonosetronin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska palonosetroni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisille käytettyjen 250 mikrogramman annosten yhteydessä (yhteensä 633 potilasta) useimmin todettuja haittavaikutuksia, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät palonosetron käyttöön, olivat päänsärky (9 %) ja ummetus (5 %).

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka luultavasti tai todennäköisesti liittyivät palonosetron käyttöön. Ne luokiteltiin yleisiksi ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinaisiksi ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Hyvin harvinaisia ($< 1/10\,000$) haittavaikutuksia raportoitiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä jokaisessa esiintyvyyssryhmässä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaisen haittavaikutus ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Hyvin harvinaisen haittavaikutus^o ($< 1/10\,000$)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, anafylaksia, anafylaktiset/anafylaktoi dit reaktiot ja sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia, aineenvaihduntahäiriöt, hypokalsemia, hypokalemia, ruokahaluttomuus, hyperglykemia, vähentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Levottomuus, euforinen tila	
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus, unettomuus, parestesia, hypersomnia, perifeerinen sensorinen neuropatia	
Silmät		Silmän ärsytys, amblyopia	
Kuulo ja tasapainoelin		Matkapahoinvointi, tinnitus	
Sydän		Takykardia, bradykardia, lisälyöntisyys, sydänlihasiskemia, sinustakykardia, sinusarytmia, supraventrikulaariset	

		lisälyönnit	
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, verisuonten värinmuutos, laskimon laajentuma	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nikotus	
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Ripuli	Dyspepsia, vatsakipu, ylävatsakipu, suun kuivuminen, ilmavaivat	
Maksa- ja sappi		Hyperbilirubinemia	
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen dermatiitti, kutiseva ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkivut	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, glukosuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikotus, kuumeilu, väsymys, kuumotus, flunssan kaltainen sairaus	Injektiokohdan reaktio*
Tutkimukset		Transaminaasitason kohoaminen, EKG:n pidentynyt QT-aika	

° Raportoitu markkinoille tulon jälkeisen ajan kokemuksiin perustuen.

* Käsitti seuraavaa: polttava tunne, kovettuma, epämukava tunne ja kipu.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat keskivaikeaa tai vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä, 402 potilasta sai kerta-annoksen palonosetronia (3, 10 tai 20 mcg/kg). Palonosetronille raportoitiin seuraavia yleisiä ja melko harvinaisia haittavaikutuksia. Esiintymistiheydellä > 1 % ei raportoitu haittavaikutuksia.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen haittavaikutus (≥ 1/1 000, < 1/100)
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, pakkoliikkeet
Sydän		Pitkä QT-aika EKG:ssä, johtumishäiriö, sinustakykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen dermatiitti, kutina, ihosairaus, nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu infuusiopaikassa, infuusiopaikan reaktio, kipu

Haittavaikutuksia arvioitiin pediatrisilla potilailla, jotka saivat palonosetronia enintään 4 solunsalpaajakson ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla on käytetty korkeintaan 6 mg:n annoksia. Korkein annosryhmä osoitti samaa haittavaikutusten insidenssiä kun muutkin annosryhmät, eikä annoksesta johtuvia vaikutuksia ole havaittu. Jos Palonosetron Reig Jofrea kuitenkin vastoin oletusta yliannosteltaisiin, potilasta tulee hoitaa tukihoidoita antamalla. Dialyysitutkimuksia ei ole suoritettu, mutta suuren jakaantumistilavuuden takia on epätodennäköistä, että dialyysi olisi Palonosetron Reig Jofren yliannostuksen tehokas hoitomuoto.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5HT₃).

ATC-koodi: A04AA05 Palonosetroni on 5HT₃-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti. Kahdessa randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sislplatiinia ≤ 50 mg/m², karboplatiinia, siklofosfamidia ≤ 1500 mg/m² ja doksorubisiinia > 25 mg/m², verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg (puoliintumisaika 4 tuntia) tai dolasetroniin 100 mg (puoliintumisaika 7,3 tuntia), jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä ilman deksametasonia. Randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa kaikkiaan 66 potilasta sai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa sisältäen sislplatiinia ≥ 60 mg/m², siklofosfamidia > 1500 mg/m² ja dakarbatsiinia, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg, jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä. Deksametasonia annettiin 67 %:lle potilaista profylaktisesti ennen solunsalpaajahoitoa.

Keskeisiä tutkimuksia ei ollut suunniteltu osoittamaan palonosetronin tehoa viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa. Pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta havaittiin 0 ja 24 tunnin välisenä aikana, 24 ja 120 tunnin sekä 0 ja 120 tunnin välisenä aikana. Kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa ja voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevien tutkimusten tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Sekä kohtalaista että vaikeaa pahoinvointia koskeneissa tapauksissa palonosetroni ei oksentelun akuutissa vaiheessa osoittautunut muihin lääkeaineisiin verrattuna heikompitehoiseksi.

Vaikka palonosetronin tehoa toistuvissa hoitosykleissä ei ole osoitettu kontrolloitujen vertailevien kliinisten tutkimusten avulla, 875 potilasta, jotka osallistuivat kolmeen faasi III:n tutkimukseen, jatkoi avoimessa lääketurvallisuutta koskevassa tutkimuksessa ja heitä hoidettiin 750 mikrogrammalla palonosetronia vielä enintään 9 solunsalpaajakajakson ajan. Yleisturvallisuus säilyi kaikkien jaksojen aikana.

Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n= 189)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 tuntia	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 tuntia	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)				p-arvo^c
0–24 tuntia	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 tuntia	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 tuntia	63,0	44,9	18,1	0,001
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 tuntia	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 tuntia	45,0	36,2	8,8	NS

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronia ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin.

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n= 185)	Dolasetroni 100 milligrammaa (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 tuntia	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 tuntia	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievää pahoinvointia)				p-arvo^c
0–24 tuntia	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 tuntia	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 tuntia	41,8	30,9	10,9	0,027
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 tuntia	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 tuntia	33,9	22,5	11,4	0,014

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronia ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n=223)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 tuntia	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 tuntia	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievää pahoinvointia)				p-arvo^c
0–24 tuntia	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 tuntia	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 tuntia	37,7	29,0	8,7	NS
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 tuntia	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 tuntia	33,6	32,1	1,5	NS

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronia ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$.

Kliinisissä tutkimuksissa (kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy) palonosetronin vaikutus verenpaineeseen, sydämen lyöntitiheyteen ja EKG-parametreihin, QTc

mukaan lukien, oli verrattavissa ondansetroniin ja dolasetroniin. Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa palonosetronilla on kyky tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon ja pidentää vaikutuksen potentiaalia kesto.

Palonosetronin vaikutusta QTc-väliin arvioitiin aikuisilla miehillä ja naisilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja positiivi- (moksifloksasiini-) kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa. Tavoitteena oli arvioida laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin EKG-vaikutuksia kun sitä annettiin 0,25, 0,75 tai 2,25 mg:n kerta-annoksina terveille tutkimuspotilaille. Tutkimus ei osoittanut mitään vaikutusta QT/QTc-välialajan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-väliaikaan kun annokset olivat korkeintaan 2,25 mg. Mitään kliinisesti merkitseviä muutoksia ei odotettu sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammio- (AV) johtumiseen tai sydämen repolarisaatioon.

Pediatriset potilaat

Kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 3 µg/kg ja 10 µg/kg tutkittiin ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 72 potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (12 potilasta), 2–11 vuotta (31 potilasta) ja 12–17 vuotta (29 potilasta). Potilaat saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa kemoterapiaa. Kummallakaan annostasolla ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Tärkein tehomuuttaja oli niiden potilaiden osuus, joiden vaste oli täydellinen ensimmäisten 24 tunnin aikana kemoterapian aloittamisesta (täydellinen vaste määriteltiin oksennusepisodien ja apulääkityksen tarpeen puuttumisena). Tämä osuus oli 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 54,1 % ja 3 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 37,1 %. Palonosetroni-valmisteen teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatrisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonosetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatrista potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta 16,9 vuoteen ja jotka saivat keskivaikeaa (69,2 %) tai vaikeaa oksentelua aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa (30,8 %), saivat 10 µg/kg palonosetronia (enintään 0,75 mg), 20 µg/kg palonosetronia (enintään 1,5 mg) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 mg) 30 minuuttia ennen oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoidoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin oksentelua aiheuttaviin solunsalpaajahoitoihin kuuluivat doksorubisiini, syklofosfamidi (< 1500 mg/m²), ifosfamidi, sisplatiini, daktinomysiini, karboplatiini ja daunorubisiini. Kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia, annettiin liitännäishoitona 55 %:lle potilaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste ensimmäisen solunsalpaajakaksikon akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäily ja apulääkityksen puuttumisena solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeisinä 24 tuntina. Tehon arviointi perustui laskimonsisäisen palonosetronin vertailukelpoisuuden osoittamiseen laskimonsisäiseen ondansetroniin verrattuna. Vertailukelpoisuus kriteerit täyttyivät, jos laskimonsisäisen palonosetronin täydellisen vasteen 97,5 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä laskimonsisäisellä ondansetronilla oli suurempi kuin -15 %.

Täydellisen vasteen (CR0-24h) saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat palonosetronin 10 µg/kg-ryhmässä 54,2 %, palonosetronin 20 µg/kg-ryhmässä 59,4 % ja ondansetroniryhmissä 58,6 %. Koska palonosetronin 20 µg/kg-ryhmän ja ondansetronin CR0-24h-vasteen eron 97,5 %:n luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) oli [-11,7 %, 12,4 %], palonosetronin 20 µg/kg-annos oli vertailukelpoinen ondansetronin kanssa.

Vaikka tutkimus osoitti pediatristen potilaiden tarvitsevan solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suuremman palonosetroniannoksen kuin aikuiset, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla varmistetun profiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Pediatrisia tutkimuksia tehtiin kaksi. Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 1 µg/kg ja 3 µg/kg verrattiin 150:llä elektiiivistä kirurgista hoitoa saavalla potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23

kuukautta (7 potilasta), 2–11 vuotta (96 potilasta) ja 12–16 vuotta (47 potilasta). Kummassakaan hoitoryhmässä ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt oksennusepisodeja 0–72 tunnin jälkeen leikkauksesta, oli samankaltainen kummankin palonosetroniannoksen (1 µg/kg tai 3 µg/kg) jälkeen (88 % ja 84 %).

Toinen pediatriinen tutkimus oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, kahden valemuuttujan, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, aktiivikontrolloitu kerta-annoksen vertailukelpoisuutta arvioiva tutkimus, jossa verrattiin laskimonsisäistä palonosetronia (1 µg/kg, enintään 0,075 mg) laskimonsisäiseen ondansetroniin. Tutkimukseen osallistui yhteensä 670 pediatria leikkauspotilasta, joiden ikä vaihteli 30 vuorokaudesta 16,9 vuoteen. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste (ei oksentelua, yökkäilyä eikä oksentelua ehkäisevää apulääkitystä) leikkauksen jälkeisten 24 tunnin aikana. Täydellisen vasteen saavutti 78,2 % palonosetroniryhmän potilaista ja 82,7% ondansetroniryhmän potilaista. Kun etukäteen määritetty -10 %:n vertailukelpoisuusmarginaali otettiin huomioon, tilastollisen vertailukelpoisuuden luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) ensisijaisen päätetapahtuman eli täydellisen vasteen erolle oli [-10,5, 1,7 %]; näin ollen vertailukelpoisuutta ei osoitettu. Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ilmennyt kummassakaan hoitoryhmässä.

Tietoa käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen plasmapitoisuuksien ensivaiheen laskua seuraa hidas eliminoituminen kehosta, jolloin lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on noin 40 tuntia. Suurimman plasmapitoisuuden keskiarvo (C_{max}) ja AUC_{0-∞} ovat yleensä suhteessa annokseen annosrajoissa 0,3–90 µg/kg terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla.

Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa joka toinen vuorokausi 3 annoksen verran kivessyöpää sairastaville 11 potilaalle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen (± SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 5 oli 42 ± 34 %. Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan laskimonsisäisesti 12 terveelle koehenkilölle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen (± SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 3 oli 110 ± 45 %.

Farmakokineettiset simulaatiot osoittavat, että 0,25 mg laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin kokonaisaltistus (AUC_{0-∞}) kun se annostellaan kerran vuorokaudessa 3 peräkkäisen vuorokauden ajan on laskimonsisäisen 0,75 mg:n kerta-annoksen kaltainen, vaikka 0,75 mg:n kerta-annoksen C_{max} oli korkeampi.

Jakautuminen

Suositetuin annoksin käytettynä palonosetroni jakaantuu laajasti kehoon jakaantumistilavuuden ollessa 6,9-7,9 l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Palonosetroni eliminoituu kahta reittiä: noin 40 % eliminoituu munuaisten kautta ja noin 50 % metaboloituu muodostaen kaksi päämetaboliittia, joiden 5HT₃-receptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* –metaboliattutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 –isoentsyymit osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi toisistaan huonosti ja laajasti CYP2D6 –substraatteja metaboloivien välillä. Palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P540 –isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Yhden laskimonsisäisen 10 mikrogramman/kg [¹⁴C] palonosetroniannoksen jälkeen noin 80 %

annoksesta löydettiin 144 tunnin kuluessa virtsasta josta palonosetronia oli muuttumattomana aktiivisena aineena, noin 40 % annostellun annoksen määrästä. Laskimonsisäisen bolusannoksen kerta-annostelun jälkeen terveillä koehenkilöillä palonosetronin kokonaispuhdistuma kehosta oli 173 ± 73 ml/min ja munuaispuhdistuma oli 53 ± 29 ml/min. Alhainen kokonaispuhdistuma kehosta ja laaja jakaantumistilavuus saivat aikaan 40 tuntia kestävänsä plasman lopullisen puhdistuman puoliintumisajan. Kymmenellä prosentilla potilaista on lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo yli 100 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät henkilöillä

Ikä ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Pediatriset potilaat

Laskimonsisäistä palonosetroni-kerta-annosta koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin syöpää sairastavien pediatristen potilaiden muodostamasta alaryhmästä (n = 280), joka sai 10 µg/kg tai 20 µg/kg. Kun annosta suurennettiin 10 µg/kg:sta 20 µg/kg:aan, keskimääräisen AUC-arvon havaittiin suurenevan suhteessa annokseen. Laskimonsisäisenä infuusiona annetun 20 µg/kg:n palonosetroni-kerta-annoksen jälkeen raportoidut huippuarvot plasmassa (CT) 15 minuuttia kestäneen infuusion lopussa vaihtelivat suuresti kaikissa ikäryhmissä, ja ne olivat yleensä pienempiä < 6-vuotiailla potilailla kuin vanhemmilla pediatrisilla potilailla. Ikäryhmästä riippumaton puoliintumisajan mediaani 20 µg/kg:n annoksen antamisen jälkeen oli 29,5 tuntia ja vaihtelu noin 20–30 tuntia. Kokonaispuhdistuma (l/h/kg) 12–17-vuotiailla potilailla oli samankaltainen kuin terveillä aikuisilla. Jakautumistilavuudessa (l/kg) ei ole ilmeisiä eroja.

Taulukko 4. Farmakokineettiset parametrit pediatrisilla syöpäpotilailla 20 µg/kg:n palonosetroni-annoksen 15 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen infuusion jälkeen sekä aikuisilla syöpäpotilailla 3 µg/kg:n ja 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen laskimonsisäisen boluksen jälkeen.

	Pediatriset syöpäpotilaat ^a				Aikuiset syöpäpotilaat ^b	
	< 2 v	2 - < 6 v	6 - < 12 v	12 - < 17 v	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} , h	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
Puhdistuma ^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)
Jakautumistilavuus ^{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 Geometrinen keskiarvo (CV) paitsi T_{1/2}, joka on mediaani.

b Aritmeettinen keskiarvo (SD).

c Pediatristen potilaiden puhdistuma ja jakautumistilavuus perustuvat yhdistettyihin 10 µg/kg:n ja 20 µg/kg:n annosryhmiin, ja ne on korjattu painon mukaan. Aikuisien annokset on ilmoitettu sarakkeen yläosassa.

d Pediatrisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V_{ss} ja aikuisille syöpäpotilaille V_z.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vakava munuaisten vajaatoiminta vähentää munuaispuhdistumaa, vaikka kokonaispuhdistuma näillä potilailla on verrattavissa terveisiin koehenkilöihin. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysia saavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikka vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lopullisen eliminaation puoliintumisaika ja palonosetronin keskimääräinen systeeminen altistus lisääntyy, ei annosta ole syytä pienentää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että palonosetroni voi ainoastaan hyvin suurilla pitoisuuksilla tukkia ionikanavat, jotka liittyvät ventrikulaarisen kammion de- ja repolarisaatioon, ja pidentää aktiopotentiaalin kestoaikaa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 4.6).

Palonosetroni ei ole mutageeninen. Kun korkeita annoksia palonosetronia (kukin annos aiheutti ihmisen hoitoannoksesta saatavan altistuksen vähintään 30-kertaisena) annettiin joka päivä kahden vuoden ajan, se aiheutti maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhas-, aivolisäke-, haima- ja lisämunuaisytimessä) ja ihotuumoreiden lisääntymistä rotilla mutta ei hiirillä. Taustalla olevaa syntymekanismia ei täysin tunneta, mutta koska käytetyt annokset olivat korkeita ja koska Palonosetron Reig Jofre on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena ihmiselle, näiden löydösten ei katsota olevan merkityksellisiä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Dinatriumedetaatti (dihydraatti)
Natriumsitraatti (dihydraatti) (pH: n säätämiseksi)
Sitruunahappomonohydraatti (pH: n säätämiseksi)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

Käytettävä heti injektiopullon avaamisen jälkeen. Kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klooributyyli-silikonoitu fluorotec kumitulppa ja alumiinikorkki.

Saatavissa oleva pakkaus sisältää 1 injektiopullon jossa on 5 ml liuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ainoastaan kertakäyttöön, käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorio Reig Jofre S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33358

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.04.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.08.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla FIMEA (www.fimea.fi) verkkosivuilla

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palonosetron Reig Jofre 250 mikrogram injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH är mellan 4.5 och 5.5 och osmolaliteten är mellan 250 och 375 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palonosetron Reig Jofre är avsett för vuxna för:

- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer.
- profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

Palonosetron Reig Jofre är avsett för pediatrika patienter i åldern 1 månad och äldre för:

- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Palonosetron Reig Jofre skall endast användas före administrering av kemoterapi. Läkemedlet får endast administreras av vårdpersonal under lämpligt medicinskt överinseende.

Dosering

Vuxna

250 mikrogram palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapin påbörjas. Injektionen av Palonosetron Reig Jofre skall ta 30 sekunder.

Effekten hos Palonosetron Reig Jofre som profylax mot illamående och kräkningar orsakade av högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom tillägg av en kortikosteroid som ges före kemoterapin.

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrik population

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år):

20 mikrogram/kg (den högsta totala dosen ska inte överstiga 1 500 mikrogram) palonosetron ges som en 15 minuters intravenös engångsinfusion som börjar ca 30 minuter innan kemoterapin påbörjas. Säkerhet och effekt för Palonosetron Reig Jofre för barn i åldern under 1 månad har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Det finns begränsade data från användning av Palonosetron Reig Jofre som profylax mot illamående och kräkningar hos barn under 2 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.
Inga data föreligger för patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys.

Administreringssätt

För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Då palonosetron kan förlänga passagetiden i tjocktarmen, bör patienter som tidigare haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering. Två fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 750 mikrogram.

Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet. En specifik noggrann studie av QT/QTc-intervall har utförts med friska försökspersoner för att erhålla definitiva data som visar effekten av palonosetron på QT/QTc-intervallet (se avsnitt 5.1).

Liksom i fråga om andra 5HT3-receptorantagonister skall dock försiktighet iakttas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en 5HT3-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid användningen av 5HT3-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

Palonosetron Reig Jofre skall inte användas för att förebygga eller behandla illamående och kräkningar dagarna efter kemoterapi, förutom i samband med en ny omgång kemoterapi.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, men om den högsta dosen för barn administreras (6 injektionsflaskor), motsvarar innehållet 1,2 mmol natrium (27,90 mg).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6, med ett mindre bidrag av CYP3A4 och CYP1A2-isoenzym. Baserat på resultaten av *in vitro*-studier, ger palonosetron ingen hämning eller induktion av cytokrom P450-isoenzym vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Kemoterapeutiska medel

I prekliniska studier hämmade palonosetron inte den antitumoral aktiviteten hos de fem testade kemoterapeutiska medlen (cisplatin, cyklofosamid, cytarabin, doxorubicin och mitomycin C).

Metoklopramid

I en klinisk studie visades ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan en intravenös engångsdos av palonosetron och steady state-koncentrationen av oralt tillförd metoklopramid, vilken är en CYP2D6-hämmare.

CYP2D6-inducerare och -hämmare

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys har visats att det inte blev någon signifikant effekt på clearance för palonosetron när det tillfördes tillsammans med CYP2D6-inducerare (dexametason och rifampicin) och -hämmare (inklusive amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin eller terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)

Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid samtidig användning av 5HT3-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

Andra läkemedel

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med analgetiska, antiemetiska, spasmolytiska och antikolinerga läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För palonosetron saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsat med data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 5.3).

Erfarenhet av palonosetron vid graviditet hos människa saknas, varför palonosetron inte skall användas till gravida kvinnor annat än om det betraktas som oundgängligt av läkaren.

Amning

Då det saknas data avseende utsöndring av palonosetron i modersmjölk skall amning avbrytas under behandlingen.

Fertilitet

Data saknas avseende effekten av palonosetron på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Eftersom palonosetron kan orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet skall patienterna förvarnas om detta i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med vuxna var, vid en dosering av 250 mikrogram (totalt 633 patienter), de mest frekvent observerade biverkningarna, som var åtminstone möjligtvis relaterade till Palonosetron Reig Jofre, huvudvärk (9 %) och förstoppning (5 %).

I de kliniska studierna observerades nedanstående biverkningar som möjligtvis eller sannolikt relaterade till Palonosetron Reig Jofre. De klassificerades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eller mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) biverkningar har rapporterats sedan godkännandet. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Vanliga biverkningar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Mycket sällsynta biverkningar ^o ($< 1/10\ 000$)
-------------------------------	--	---	--

Immunsystemet			Överkänslighet, anafylaxi. anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner och chock
Metabolism och nutrition		Hyperkalemi, metabola rubbningsar, hypokalcemi, hypokalemi, anorexi, hyperglykemi, aptitminskning	
Psyksiska störningar		Ångest, euforisk sinnesstämning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Dåsighet, sömnlöshet, parestesier, hypersomni, perifer sensorisk neuropati	
Ögon		Ögonirritation, amblyopi	
Öron och balansorgan		Rörelsesjuka, tinnitus	
Hjärtat		Takykardi, bradykardi, extrasystolier, myokardischemi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulära extrasystolier	
Blodkärl		Hypotension, hypertension, venös missfärgning, venös distension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	
Magtarmkanalen	Förstoppning, diarré	Dyspepsi, buksmärter, smärter i övre delen av buken, muntorrhet, gasbildning	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit, kliande hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk	
Njuror och urinvägar		Urinretention, glukosuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, pyrexi, trötthet, värmekänsla, influenzaliknande symtom	Reaktioner vid injektionsstället*
Undersökningar		Förhöjda transaminaser, förlängt QT-intervall på EKG	

° Från erfarenhet efter godkännandet för försäljning

*Omfattar sveda, induration, obehagskänsla och smärta.

Pediatrisk population

I pediatrika kliniska prövningar för förebyggande av illamående och kräkningar inducerade av måttligt emetogen eller högemetogen kemoterapi fick 402 patienter en engångsdos av palonosetron (3, 10 eller 20 mikrogram/kg). Följande vanliga eller mindre vanliga biverkningar rapporterades för palonosetron. Inga biverkningar rapporterades i en frekvens på >1 %.

Organsystem	Vanliga biverkningar (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥1/1 000, <1/100)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi
Hjärtat		Förlängning av QT-intervallet på EKG, retledningsrubbnings, sinustakykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, dyspné, epistaxis
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit, klåda, hudbesvär, nässelutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, smärta vid infusionsstället, reaktion vid infusionsstället, smärta

Biverkningar utvärderades hos pediatrika patienter som fick palonosetron i upp till 4 kemoterapicykler.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Doser på upp till 6 mg har använts i kliniska studier med vuxna. Gruppen med den högsta dosen uppvisade liknande incidens av biverkningar jämfört med de andra dosgrupperna och inga dos-responseffekter observerades. Om mot förmodan överdosering med Palonosetron Reig Jofre skulle inträffa, skall understödande vård ges. Inga dialysstudier har utförts, men beroende på den stora distributionsvolymen är det osannolikt att dialys skulle kunna utgöra effektiv behandling vid överdosering av Palonosetron Reig Jofre.

Pediatrik population

Inga fall av överdosering har rapporterats i pediatrika kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT₃) receptorantagonister. ATC-kod: A04AA05.

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för 5HT₃-receptorn.

I två randomiserade dubbelblindstudier, med totalt 1 132 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi, vari ingick cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, cyklofosamid $\leq 1 500$ mg/m² och doxorubicin >25 mg/m², jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timmar) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timmar), som gavs intravenöst på dag 1, utan dexametason.

I en randomiserad dubbelblindstudie, med totalt 667 patienter som fick högemetogen kemoterapi, vari ingick cisplatin ≥ 60 mg/m², cyklofosamid $>1 500$ mg/m² och dakarbazin, jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg, som gavs intravenöst på dag 1. Dexametason gavs profylaktiskt före kemoterapi hos 67 % av patienterna.

De pivotala studierna var inte utformade för bedömning av effekten av palonosetron vid illamående och kräkningar med fördröjd debut. Den antiemetiska aktiviteten observerades under 0–24 timmar, 24–120 timmar och 0–120 timmar. Resultaten för studierna av måttligt emetogen kemoterapi och för studien av högemetogen kemoterapi sammanfattas i nedanstående tabeller.

Palonosetron var minst lika effektivt ("non-inferior") som jämförelseläkemedlen i det akuta emetiska skedet, både med den måttligt emetogena och den högemetogena behandlingen.

Jämförbar effekt för palonosetron i multipla behandlingscykler har inte visats i kontrollerade kliniska studier. Det var dock 875 av patienterna som medverkat i de tre fas III-studierna som fortsatte i en öppen säkerhetsstudie, där de behandlades med palonosetron 750 mikrogram i upp till 9 ytterligare behandlingscykler med kemoterapi. Den totala säkerheten bibehölls under alla cyklerna.

Tabell 1: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av måttligt emetogen kemoterapi versus ondansetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt mediciner)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 timmar	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 timmar	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 timmar	66,7	50,3	16,4	0,001

0–120 timmar	63,0	44,9	18,1	0,001
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 timmar	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 timmar	45,0	36,2	8,8	NS

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Palonosetron och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid $\alpha=0,05$.

Tabell 2: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av måttligt emetogen kemoterapi versus dolasetron.

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 timmar	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 timmar	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 timmar	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 timmar	41,8	30,9	10,9	0,027
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 timmar	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 timmar	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Palonosetron och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid $\alpha=0,05$.

Tabell 3: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av högemetogen kemoterapi versus ondansetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 timmar	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 timmar	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]

Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 timmar	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 timmar	37,7	29,0	8,7	NS
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 timmar	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 timmar	33,6	32,1	1,5	NS

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Palonosetron och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid $\alpha=0,05$.

Effekten av palonosetron på blodtryck, hjärtfrekvens och EKG-parametrar inklusive QTc-intervall var jämförbar med effekten hos ondansetron och dolasetron i kliniska studier med CINV. Icke-kliniska studier visar att palonosetron kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Effekten av palonosetron på QTc-intervallet har bedömts i en dubbelblind, randomiserad, parallell prövning kontrollerad mot positivt läkemedel (moxifloxacin) och placebo hos vuxna män och kvinnor. Ändamålet var att utvärdera EKG-effekterna av intravenöst administrerat palonosetron i engångsdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friska försökspersoner. Studien uppvisade inte någon effekt på QT/QTc-intervallet eller på något annat EKG-intervall vid doser på upp till 2,25 mg. Inga kliniskt signifikanta förändringar sågs på hjärtfrekvens, atrioventrikulär (AV) överledning eller hjärtats repolarisering.

Pediatrik population

Förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar (CINV):

Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron vid engångsdoser på 3 µg/kg och 10 µg/kg undersöktes i den första kliniska studien med 72 patienter i följande åldersgrupper, > 28 dagar till 23 månader (12 patienter), 2 till 11 år (31 patienter) och 12 till 17 år (29 patienter), som behandlades med högemetogen eller måttligt emetogen kemoterapi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig vid dessa dosnivåer. Den primära effektvariabeln var andelen patienter med fullständig respons (CR, definierad som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinering) under de första 24 timmarna efter kemoterapiadministreringens början. Effekt efter palonosetron 10 µg/kg i jämförelse med palonosetron 3 µg/kg var 54,1% respektive 37,1%.

Effekten av palonosetron vid förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos pediatrika cancerpatienter visades i en andra pivotal non-inferiority-prövning som jämförde en intravenös engångsinfusion av palonosetron med en intravenös ondansetronregim. Totalt 493 pediatrika patienter i åldern 64 dagar till 16,9 år som fick måttligt emetogen (69,2 %) eller högemetogen (30,8 %) kemoterapi behandlades med palonosetron 10 µg/kg (högst 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (högst 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, högsta totala dos 32 mg) 30 minuter före start av emetogen kemoterapicykel 1. De flesta patienter var icke-naiva för kemoterapi (78,5 %) i alla behandlingsgrupper. De emetogena kemoterapier som administrerades inkluderade doxorubicin, cyklofosamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin, och daunorubicin. Adjuvanta kortikosteroider, däribland dexametason, administrerades tillsammans med kemoterapi hos 55 % av patienterna. Det primära effektmåttet var fullständig respons i den akuta fasen av den första kemoterapicykeln och definierades som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinering under de första 24 timmarna efter att kemoterapin påbörjats. Effekten baserades på att visa non-inferiority för intravenöst palonosetron jämfört med intravenöst ondansetron. Kriterierna för

non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för konfidensintervallet på 97,5 % för skillnaden i frekvenser av fullständig respons (CR) på intravenöst palonosetron minus intravenöst ondansetron var större än -15 %. I grupperna med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg och ondansetron var andelen patienter med CR0-24h 54,2 %, 59,4 % och 58,6 %. Eftersom konfidensintervallet på 97,5 % (stratumjusterat Mantel-Haenszels test) för skillnaden i CR0-24h mellan palonosetron 20 µg/kg och ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], visade palonosetron-dosen 20 µg/kg non-inferiority jämfört med ondansetron. Även om denna studie visade att pediatrika patienter kräver en högre palonosetron-dos än vuxna för att förebygga kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, överensstämmer säkerhetsprofilen med den fastställda profilen hos vuxna (se avsnitt 4.8). Farmakokinetisk information ges i avsnitt 5.2.

Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Två pediatrika prövningar genomfördes. Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron i engångsdoser på 1 µg/kg och 3 µg/kg jämfördes i den första kliniska studien med 150 patienter i följande åldersgrupper > 28 dagar till 23 månader (7 patienter), 2 till 11 år (96 patienter) och 12 till 16 år (47 patienter) som genomgick elektiv kirurgi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig i någon av grupperna. Andelen patienter utan emes under perioden 0-72 timmar postoperativt var ungefär densamma efter palonosetron 1 µg/kg och 3 µg/kg (88% versus 84%).

Den andra pediatrika prövningen var en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad, non-inferiority-multicenterstudie med engångsdos, dubbel-dummy och parallella grupper som jämförde intravenöst palonosetron (1 µg/kg, högst 0,075 mg) med intravenöst ondansetron. Totalt 670 pediatrika kirurgiska patienter i åldern 30 dagar till 16,9 år deltog.

Det primära effektmåttet fullständig respons (CR: ingen emetisk episod och ingen akut insatt antiemetisk medicinering) under de första 24 timmarna postoperativt uppnåddes hos 78,2 % av patienterna i palonosetrongruppen och 82,7 % i ondansetrongruppen. Med hänsyn till den förspecificerade non-inferiority-gränsen på -10 % var det stratumjusterade Mantel-Haenszel-testets statistiska non-inferiority-konfidensintervall för skillnaden hos det primära effektmåttet fullständig respons (CR) [-10,5; 1,7 %] och därför visades inte non-inferiority. Inga nya säkerhetsproblem uppstod i någon av behandlingsgrupperna.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering sker först en initial minskning av plasmakoncentrationerna, som följs av långsam elimination från kroppen med en genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på ungefär 40 timmar. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) och area under koncentrations-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) är i allmänhet dosproportionell inom dosområdet 0,3-90 mikrogram/kg hos friska försökspersoner och hos cancerpatienter.

Efter intravenös administrering av palonosetron 0,25 mg en gång varannan dag i 3 doser till 11 patienter med testikelcancer var medelökningen (\pm SD) av plasmakoncentrationen från dag 1 till dag 5 42 ± 34 %. Efter intravenös administrering av palonosetron 0,25 mg en gång om dagen i 3 dagar till 12 friska försökspersoner var medelökningen (\pm SD) av palonosetronkoncentrationen i plasma från dag 1 till dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetiska simuleringar tyder på att den totala exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) för 0,25 mg intravenöst palonosetron administrerat en gång dagligen 3 dagar i sträck liknade exponeringen för en intravenös engångsdos på 0,75 mg, fastän C_{max} var högre för engångsdosen på 0,75 mg.

Distribution

Palonosetron i rekommenderad dos fördelas i stor omfattning ut i kroppen, med en distributionsvolym på omkring 6,9 till 7,9 l/kg. Ungefär 62 % av mängden palonosetron är bunden till plasmaproteiner.

Metabolism

Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av 5HT₃-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isoenzymerna deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metabolisörer av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymerna i kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos på 10 mikrogram/kg av [¹⁴C]-palonosetron, återfanns ungefär 80 % av dosen inom 144 timmar i urinen, där palonosetron som oförändrad aktiv substans utgjorde ungefär 40 % av den tillförda dosen. Efter intravenös administrering av en engångsbolusdos till friska försökspersoner var totalclearance för palonosetron 173 ± 73 ml/min och njurclearance 53 ± 29 ml/min. Det låga värdet på totalclearance och den stora distributionsvolymen resulterade i en terminal eliminationshalveringstid i plasma på ungefär 40 timmar. Det var 10 % av patienterna som hade en genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mer än 100 timmar.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre personer

Ålder påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Kön

Kön påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs med avseende på kön.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data för en intravenös engångsdos av palonosetron erhöles från en undergrupp av pediatrika cancerpatienter (n=280) som fick 10 µg/kg eller 20 µg/kg. När dosen ökades från 10 µg/kg till 20 µg/kg observerades en dosproportionell ökning av genomsnittlig AUC. Efter intravenös infusion av en engångsdos av palonosetron på 20 µg/kg var de maximala plasmakoncentrationer (C_T) som rapporterades i slutet av 15-minutersinfusionen mycket varierande i alla åldersgrupper och tenderade att vara lägre hos patienter som var <6 år än hos äldre pediatrika patienter. Medianhalveringstiden var 29,5 timmar i samtliga åldersgrupper och varierade från ca 20 till 30 timmar genom åldersgrupperna efter administrering av 20 µg/kg.

Total kroppsclearance (l/h/kg) hos patienter i åldern 12 till 17 år liknade den hos friska vuxna. Det finns inga uppenbara skillnader i distributionsvolym uttryckt i l/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar hos pediatrika cancerpatienter efter intravenös infusion av palonosetron 20 µg/kg under 15 min och hos vuxna cancerpatienter som fick palonosetron 3 och 10 µg/kg som intravenösa bolusdoser.

	Pediatri ska cancerpatienter ^a				Vuxna cancerpatienter ^b	
	<2 år	2 till <6 år	6 till <12 år	12 till <17 år	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} , timmar	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)
Distributionsvolym ^{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 Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för T_{1/2} som är medianvärdet.

^b Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)

^c Clearance och distributionsvolym hos pediatri ska patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg/kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.

^d V_{ss} rapporteras för pediatri ska cancerpatienter, medan V_z rapporteras för vuxna cancerpatienter.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Gravy nedsatt njurfunktion minskar njurclearance, men totalclearance hos dessa patienter ligger nära värdet för friska försökspersoner. Ingen dosjustering behövs för patienter med njursvikt. Inga farmakokinetiska data föreligger för hemodialyspatienter.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant totalclearance för palonosetron jämfört med förhållandena hos friska försökspersoner. Även om den terminala eliminationshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen för palonosetron är ökad hos patienter med gravy nedsatt leverfunktion, motiverar detta inte dosminskning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Icke-kliniska studier visar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6).

Palonosetron är inte mutagent. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 30 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoidea, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råttor men inte hos möss. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom Palonosetron Reig Jofre är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dessa fynd sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Dinatriumedetat (dihydrat)
Natriumcitrat (dihydrat) (för pH-justering)
Citronsyramonohydrat (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter att injektionsflaskan öppnats, använd innehållet omedelbart och kassera eventuell överbliven lösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas, med silikoniserad fluorotec propp av klorobutylgummi och aluminiumlock. Finns i förpackningar om 1 injektionsflaska, innehållande 5 ml lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Endast engångsanvändning, eventuell överbliven lösning skall kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Gran Capitán, 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33358

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.05.2016

Datum för förnyat godkännande: 14.04.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.08.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på FIMEAs webbplats www.fimea.fi.