

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palonosetron Macure 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 ml:n ampulli liuosta sisältää 0,20 mol (4.65mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos jonka pH on 4,5-6,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palonosetron Macure on tarkoitettu aikuisten hoitoon:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän voimakkaasti -pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä ja
- pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän kohtalaisesti pahoinvointia -aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

Palonosetron Macure on tarkoitettu vähintään 1 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän voimakkaasti -pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä sekä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan - solunsalpaajahoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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

Palonosetron Macure -valmisteen tehoa voimakkaasti emeettisen solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn yhteydessä voidaan parantaa antamalla kortikosteroidia ennen solunsalpaajahoidoa.

Ääkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa ääkkäillä henkilöillä.

Pediatriiset 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.

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tiedot palonosetronin 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 saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Palonosetron Macure -valmistetta saa käyttää ainoastaan ennen solunsalpaajahoidoa. Tätä lääkevalmistetta saavat antaa terveydenhuollon ammattilaiset asianmukaisessa lääketieteellisessä valvonnassa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksunsuolen 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 mitatulla annostasolla. Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin erityinen perusteellinen QT/QTc-tutkimus varman tiedon saamiseksi palonosetronin vaikutuksesta QT/QTc-aikaan (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 on 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 on korjattava ennen 5-HT₃-antagonistien antoa.

Serotoniinioreyhtymää 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 serotoniinioreyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Palonosetron Macure -valmistetta ei tule käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon solunsalpaajahoidon annostelun jälkeisinä päivinä, ellei sen käyttöön liity toinen solunsalpaajahoidon annostelu.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,20 mmol natriumia per ampulli (jopa 1,2 mmol korkein annos). Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

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 -isoentsyymiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Solunsalpaajalääkkeaineet

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

Metoklopramidi

Kliinisessä tutkimuksessa ei 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-indusorien (deksametasoni ja rifampisiini) ja CYP2D6-inhibiittorien (mukaan lukien amiodaroni, selekoksibi, klorpromatsiini, simetidiini, doksorubisiini, fluoksetiini, haloperidoli, paroksetiini, kinidiini, ranitidiini, ritonaviiri, sertraliini tai terbinafiini) kanssa.

Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinireseptoreita 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 istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa on saatavilla vain rajoitetusti (ks. kohta 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 palonsetroni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka luultavasti tai todennäköisesti liittyivät palonsetronin 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 valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä jokaisessa esiintyvyyssryhmässä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen haittavaikutus ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hyvin harvinainen haittavaikutus ($< 1/10\ 000$)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, anafylaksia, anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot ja sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia, aineenvaihdintahäiriöt, 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.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kohtalaisesti tai voimakkaasti emeettisen solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä, 402 potilasta sai kerta-annoksen palonosetronia (3, 10 tai 20 mikrog/kg). Palonosetronille raportoitiin seuraavia yleisiä ja melko harvinaisia haittavaikutuksia. Esintymistiheydellä >1 % ei raportoitu haittavaikutuksia.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen haittavaikutus (≥1/1 000, <1/100)
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, pakkoliikkeet
Sydän		Pidentynyt 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		Kuumeilu, kipu infuusiopaikassa, infuusiopaikan reaktio, kipu

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty korkeintaan 6 milligramman annoksia. Korkein annosryhmä osoitti samaa haittavaikutusten ilmaantuvuutta kuin muutkin annosryhmät, eikä annoksesta johtuvia vaikutuksia ole havaittu.

Hoito

Jos Palonosetron Macure -valmistetta kuitenkin vastoin oletusta yliannosteltaisiin, potilasta tulee hoitaa tukihoidoita antamalla. Dialyysitutkimuksia ei ole tehty, mutta suuren jakaantumistilavuuden takia on epätodennäköistä, että dialyysi olisi Palonosetron Macure -valmisteen yliannostuksen tehokas hoitomuoto.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5-HT₃). ATC-koodi: A04AA05

Palonosetroni on 5-HT₃-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti.

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sisplatiinia $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, karboplatiinia, siklofosfamidia $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ ja doksorubisiinia $> 25 \text{ mg/m}^2$, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 milligrammaa (puoliintumisaika 4 tuntia) tai dolasetroniin 100 milligrammaa (puoliintumisaika 7,3 tuntia), jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä ilman deksametasonia.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa kaikkiaan 667 potilasta sai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa sisältäen sisplatiinia $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, siklofosfamidia $> 1500 \text{ mg/m}^2$ ja dakarbatsiinia, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 milligrammaa, 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 lääkeneisiin 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 solunsalpaajakajon ajan. Yleisturvallisuus säilyi kaikkien jaksojen aikana.

Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Palonosetroni 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 palonosetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

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

Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin

	Palonosetroni 250 mikrogrammaa (n = 189)	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 lievä pahoinvointi)				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 palonosetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

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

Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Palonasetroni 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 lievä pahoinvointi)				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 palonasetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

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

Kliinisissä tutkimuksissa palonasetronin vaikutus verenpaineeseen, sydämen lyöntitiheyteen ja EKG-parametreihin, mukaan lukien QTc, oli verrattavissa ondansetroniin ja dolasetroniin. Non-kliinisissä tutkimuksissa palonasetronilla on kyky tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon, ja pidentää vaikutuksen potentiaalia kesto.

Palonasetronin vaikutusta QTc-väliin arvioitiin aikuisilla miehillä ja naisilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja positiivi- (moksifloksasiini-) kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa. Tavoitteena oli arvioida laskimonsisäisesti annostellun palonasetronin EKG-vaikutuksia, kun sitä annettiin 0,25, 0,75 tai 2,25 milligramman kerta-annoksina terveille tutkimuspotilaille. Tutkimus ei osoittanut mitään vaikutusta QT/QTc-välialjan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-välialkaan, kun annokset olivat korkeintaan 2,25 milligrammaa. Mitään kliinisesti merkitseviä muutoksia ei osoitettu sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammiojohtumiseen (AV) tai sydämen repolarisaatioon.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Palonasetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 3 mikrog/kg ja 10 mikrog/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 solunsalpaajahoitoa. Kummallakaan annostasolla ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Tärkein tehomuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden vaste oli täydellinen ensimmäisten 24 tunnin aikana solunsalpaajahoidon aloittamisesta (täydellinen vaste määriteltiin oksennusepisodien ja apulääkityksen tarpeen puuttumisena). Tämä osuus oli 10 mikrog/kg:n palonasetroniannoksen jälkeen 54,1 % ja 3 mikrog/kg:n palonasetroniannoksen jälkeen 37,1 %.

Palonasetronin teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatrisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonasetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatrista potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta

16,9 vuoteen ja jotka saivat kohtalaisesti (69,2 %) tai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa (30,8 %), saivat 10 mikrog/kg palonosetronia (enintään 0,75 milligrammaa), 20 mikrog/kg palonosetronia (enintään 1,5 milligrammaa) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 milligrammaa) 30 minuuttia ennen emeettisen solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoitoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin emeettisiin 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 solunsalpaajakson akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäilyn 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 (CR_{0-24h}) saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat palonosetronin 10 mikrog/kg -ryhmässä 54,2 %, palonosetronin 20 mikrog/kg -ryhmässä 59,4 % ja ondansetroniryhmässä 58,6 %. Koska palonosetronin 20 mikrog/kg -ryhmän ja ondansetronin CR_{0-24h}-vasteen eron 97,5 %:n luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) oli [-11,7 %, 12,4 %], palonosetronin 20 mikrog/kg -annos oli vertailukelpoinen ondansetronin kanssa.

Vaikka tutkimus osoitti pediatrien 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 mikrog/kg ja 3 mikrog/kg verrattiin 150:llä elektivistä 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 mikrog/kg tai 3 mikrog/kg) jälkeen (88 % ja 84 %).

Toinen pediatrien tutkimus oli kaksoissokkoutettu, kahden valemuuttujan, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, aktiivikontrolloitu kerta-annoksen vertailukelpoisuutta arvioiva monikeskustutkimus, jossa verrattiin laskimonsisäistä palonosetronia (1 mikrog/kg, enintään 0,075 milligrammaa) 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 mikrog/kg terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla.

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

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

Jakautuminen

Suositteluin 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 5-HT₃-reseptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* -metaboliatutkimukset 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 mikrog/kg:n [14C] palonosetroniannoksen jälkeen noin 80 % annoksesta löydettiin 144 tunnin kuluessa virtsasta, jossa 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 noin 40 tuntia kestävänsä plasman lopullisen eliminaation puoliintumisajan. 10 %:lla potilaista lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on yli 100 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät henkilöt

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 palonosetronin kerta-annosta koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin syöpää sairastavien pediatristen potilaiden muodostamasta alaryhmästä (n = 280), joka sai 10 mikrog/kg tai 20 mikrog/kg. Kun annosta suurennettiin 10 mikrog/kg:sta 20 mikrog/kg:aan, keskimääräisen AUC -arvon havaittiin suurenevan suhteessa annokseen. Laskimonsisäisenä infuusiona annettun 20 mikrog/kg:n palonosetronin kerta-annoksen jälkeen raportoidut huippuarvot plasmassa (C_T) 15 minuuttia kestäneen infuusion lopussa vaihtelivat suuresti kaikissa ikäryhmissä, ja ne olivat yleensä pienempiä alle 6-vuotiailla potilailla kuin vanhemmilla pediatrisilla potilailla. Ikäryhmästä riippumaton puoliintumisajan mediaani 20 mikrog/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 pediatriisilla syöpäpotilailla 20 mikrog/kg:n palonose-troniannoksen sisältävän 15 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen infuusion jälkeen sekä aikuisilla syöpäpotilailla 3 mikrog/kg:n ja 10 mikrog/kg:n palonose-troniannoksen sisältävän laskimonsisäisen boluksen jälkeen.

	Pediatriiset syöpäpotilaat ^a				Aikuiset syöpäpotilaat ^b	
	< 2 v	2 – < 6 v	6 – < 12 v	12 – < 17 v	3,0 mikrog/kg	10 mikrog/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , h·mikrog/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 mikrog/kg:n ja 20 mikrog/kg:n annosryhmiin, ja ne on korjattu painon mukaan. Aikuisten annokset on ilmoitettu sarakkeen yläosassa.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonose-tronin kokonaispuhdistumaan terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikka vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lopullisen eliminaation puoliintumisaika ja palonose-tronin 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.

Muut kuin kliiniset tutkimukset osoittavat, että palonose-troni voi ainoastaan hyvin suurilla pitoisuuksilla tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon, ja pidentää aktiopotentiaalin kestoaikaa.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa on saatavilla vain rajoitetusti (ks. kohta 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 maksakasvainten, endokriinisten kasvainten (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 palonosetroni on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena ihmiselle, näiden löydösten ei katsota olevan merkityksellisiä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Dinatriumedetaatti
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Suolahappo (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kirkas 5 millilitran lasiampulli.
Pahvikotelo, jossa on 1, 5 tai 10 ampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MACURE PHARMA ApS
Hejrevej 39
DK-2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33340

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.08.2016