

## 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 paksunsuolen läpikulkuaikaa, 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-antagonistien antoa.

Serotoniinireseptoreihin on raportoitu, kun 5-HT<sub>3</sub>-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 –isoentsyymiiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

##### Solunsalpaajalääkkeaineet

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

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>2</sub> -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.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen haittavaikutus (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaisen haittavaikutus (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Hyvin harvinaisen haittavaikutus<sup>o</sup> (<math>&lt; 1/10\,000</math>)</b>
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.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen haittavaikutus (<math>\geq 1/100</math>, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen haittavaikutus (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; 1/100)</b>
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.

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 (5HT<sub>3</sub>).

ATC-koodi: A04AA05 Palonosetroni on 5HT<sub>3</sub>-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptori antagonist. Kahdessa randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sisplatiinia ≤ 50 mg/m<sup>2</sup>, karboplatiinia, siklofosfamidia ≤ 1500 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiinia > 25 mg/m<sup>2</sup>, 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 sisplatiinia ≥ 60 mg/m<sup>2</sup>, siklofosfamidia > 1500 mg/m<sup>2</sup> 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, jatkoivat 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<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisesta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin**

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n= 189) %	Ondansetroni 32 milligrammaa (n= 185) %	Delta %	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> ITT-kohortti

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

<sup>c</sup> Khin neliötesti. Merkitsevyystaso  $\alpha=0,05$

**Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaisista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin.**

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n= 185)	Dolasetroni 100 milligrammaa (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievää pahoinvointia)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> ITT-kohortti

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

<sup>c</sup> Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso  $\alpha=0,05$

**Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin**

	Palonosetronia 250 mikrogrammaa (n=223)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n=221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></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 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> ITT-kohortti

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

<sup>c</sup> 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-välialjan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-välialkaan 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/m<sup>2</sup>), 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 (CR<sub>0-24h</sub>) 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 CR<sub>0-24h</sub>-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  $AUC_{0-\infty}$  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 ( $\pm$  SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 5 oli  $42 \pm 34$  %. Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan laskimonsisäisesti 12 terveelle koehenkilölle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen ( $\pm$  SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 3 oli  $110 \pm 45$  %.

Farmakokineettiset simulaatiot osoittavat, että 0,25 mg laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin kokonaisaltistus ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 5HT<sub>3</sub>-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 induosoi sytokromi P540 –isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

### Eliminaatio

Yhden laskimonsisäisen 10 mikrogramman/kg [<sup>14</sup>C] 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  $173 \pm 73$  ml/min ja munuaispuhdistuma oli  $53 \pm 29$  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

##### *Ikäkkäät 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 (C<sub>T</sub>) 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 <sup>a</sup>				Aikuiset syöpäpotilaat <sup>b</sup>	
	< 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 <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>½</sub> , 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 <sup>c</sup> , 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 <sup>c,d</sup> 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)

<sup>a</sup> Geometrinen keskiarvo (CV) paitsi T<sub>½</sub>, joka on mediaani.

<sup>b</sup> Aritmeettinen keskiarvo (SD).

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

<sup>d</sup> Pediatrisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V<sub>ss</sub> ja aikuisille syöpäpotilaille V<sub>z</sub>.

#### *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 pakkausko (pakkausko)**

Tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klooributyylisilikonoitu 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:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2021-07-01