

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palonosetron Fresenius Kabi 250 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,2 mmol natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, fri for synlige partikler.

pH	4,7 – 5,3
Osmolalitet	270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Palonosetron Fresenius Kabi er indisert til voksne for:

- forebygging av akutt kvalme og oppkast forbundet med høy emetogen kjemoterapi mot kreft
- forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

Palonosetron Fresenius Kabi er indisert til pediatriske pasienter som er 1 måned eller eldre for:

- forebygging av akutt kvalme og oppkast forbundet med høy emetogen kjemoterapi mot kreft, og forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Palonosetron Fresenius Kabi skal kun brukes før det gis kjemoterapi. Dette legemidlet skal gis av helsepersonell under egnet medisinsk tilsyn.

Dosering

Voksne

250 mikrogram palonosetron administreres som én enkel intravenøs bolusinjeksjon ca. 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Palonosetron Fresenius Kabi bør injiseres over 30 sekunder.

Effekten av Palonosetron Fresenius Kabi ved forebygging av kvalme og oppkast induisert av høy emetogen kjemoterapi kan forsterkes dersom et kortikosteroid gis før kjemoterapi.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år):

20 mikrogram/kg (maksimal totaldose skal ikke overskride 1500 mikrogram) palonosetron administreres som én enkel 15 minutters intravenøs infusjon som igangsettes ca. 30 minutter før oppstart av kjemoterapi.

Sikkerhet og effekt av palonosetron hos barn yngre enn 1 måned har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det foreligger begrensede data på bruk av palonosetron ved forebygging av kvalme og oppkast hos barn under 2 år.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med terminal nyresykdom som får hemodialyse.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da palonosetron kan øke passasjetiden i tykktarmen, bør pasienter med forstoppelse eller tegn på subakutt tarmobstruksjon i anamnesen overvåkes etter administrering. To tilfeller av forstoppelse med fekal impaksjon som krevde sykehusinnleggelse er rapportert i forbindelse med 750 mikrogram palonosetron.

Palonosetron induerte ikke klinisk relevant forlengelse av QTc-intervallet ved noen av de testede dosenivåene. En spesifikk, grundig QT/QTc-studie ble utført hos friske frivillige for å finne data som bekreftet effekt av palonosetron på QT/QTc (se pkt. 5.1).

Som for andre 5-HT₃-antagonister bør det imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av palonosetron hos pasienter som har eller som sannsynligvis vil utvikle forlenget QT-intervall. Disse tilstandene omfatter pasienter med egen eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmier, ledningsforstyrrelser og hos pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som gir QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før administrering av 5-HT₃-antagonister.

Det har vært rapportert om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)). Eget overvåking av pasienter med hensyn på symptomer forbundet med serotonergt syndrom anbefales.

Palonosetron Fresenius Kabi bør ikke brukes til forebygging eller behandling av kvalme og oppkast i dagene etter kjemoterapi, hvis ikke dette er i forbindelse med en ny administrering av kjemoterapi.

Dette legemidlet inneholder 4,55 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,23% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med et lite bidrag fra isoenzymene CYP3A4 og CYP1A2. *In vitro*-studier viser at palonosetron verken hemmer eller induserer cytokrom P450-isoenzym i klinisk relevante konsentrasjoner.

Cytostatika

Prekliniske studier viser at palonosetron ikke hemmer antitumoreffekten av fem testede cytostatika (cisplatin, syklofosamid, cytarabin, doksorubicin og mitomycin C).

Metoklopramid

En klinisk studie viste ingen signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom én intravenøs enkeltdose av palonosetron og "steady state"-konsentrasjon av peroral metoklopramid, som er en CYP2D6-hemmer.

CYP2D6-induktorer og -hemmere

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen signifikant effekt på clearance av palonosetron når det ble administrert samtidig med CYP2D6-induktorer (deksametason og rifampicin) og -hemmere (inkludert amiodaron, celekoksib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin og terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron kan administreres samtidig med kortikosteroider.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRI og SNRI)

Det er rapportert om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRI og SNRI).

Andre legemidler

Palonosetron kan administreres samtidig med analgetika, antiemetika, spasmolytika eller antikolinergika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av palonosetron hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det finnes kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placenta (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen erfaring med bruk av palonosetron under graviditet hos mennesker. Palonosetron skal derfor ikke brukes av gravide kvinner med mindre legen anser det som nødvendig.

Amming

Da det ikke finnes data vedrørende utskillelse av palonosetron i morsmelk, skal amming opphøre under behandling.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende påvirkning av palonosetron på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da palonosetron kan gi svimmelhet, søvnighet eller fatigue, bør pasienter gjøres oppmerksom på dette når det gjelder bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier hos voksne med en dose på 250 mikrogram (totalt 633 pasienter) var de vanligst observerte bivirkningene, som kan være relatert til palonosetron, hodepine (9 %) og forstoppelse (5 %).

I de kliniske studiene ble bivirkningene nedenfor observert og vurdert til å være mulig eller sannsynlig relatert til palonosetron. Bivirkningene ble klassifisert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre

vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) bivirkninger er rapportert etter markedsføring.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige bivirkninger ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Svært sjeldne bivirkninger^o ($< 1/10\ 000$)
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet, anafylaksi, anafylaktiske/ anafylaktoide reaksjoner og sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi, stoffskiftesykdommer, hypokalsemi, hypokalemi, anoreksi, hyperglykemi, nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Angst, eufori	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Søvnighet, søvnløshet, parestesi, hypersomni, perifer sensorisk nevropati	
Øyesykdommer		Øyeirritasjon, amblyopi	
Sykdommer i øre og labyrint		Reisesyke, tinnitus	
Hjertesykdommer		Takykardi, bradykardi, ekstrasystoler, myokardiskemi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulære ekstrasystoler	
Karsykdommer		Hypotensjon, hypertensjon, venemisfarging, veneutvidelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, Diaré	Dyspepsi, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, munntørrehet, flatulens	
Sykdommer i lever- og galleveier		Hyperbilirubinemi	
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt, kløende utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon, glukosuri	

Organklasser	Vanlige bivirkninger (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige bivirkninger (≥ 1/1000 til < 1/100)	Svært sjeldne bivirkninger^o (< 1/10 000)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, pyreksi, fatigue, varmekfølelse, influensalignende sykdom	Reaksjon på injeksjonsstedet*
Undersøkelser		Forhøyede transaminaser, forlenget elektrokardiogram-QT	

^o Observert etter markedsføring

* Omfatter følgende: svie, indurasjon, ubehag og smerter

Pediatrisk populasjon

I pediatriske kliniske studier av forebygging av kvalme og oppkast induisert av moderat eller høy emetogen kjemoterapi, fikk 402 pasienter én enkeltdose med palonosetron (3, 10 eller 20 mikrogram/kg). Følgende vanlige og mindre vanlige bivirkninger ble rapportert for palonosetron, ingen ble rapportert med en frekvens > 1 %.

Organklasser	Vanlige bivirkninger (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige bivirkninger (≥ 1/1000 til < 1/100)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi
Hjertesykdommer		Forlenget elektrokardiogram-QT, ledningsforstyrrelser, sinustakykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, dyspné, epistakse
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt, kløe, hudlidelse, urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, smerter på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, smerter

Bivirkninger ble evaluert hos pediatriske pasienter som fikk palonosetron i inntil 4 kjemoterapikurer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Doser inntil 6 mg er brukt hos voksne i kliniske studier. Høyeste dosegruppe viste tilsvarende forekomst av bivirkninger som de andre dosegruppene, og det ble ikke observert doseresponseeffekter. Det er lite sannsynlige at overdosering med Palonosetron Fresenius Kabi oppstår, men i slike tilfeller bør dette behandles symptomatisk. Dialysestudier er ikke utført, men på grunn av det store distribusjonsvolumet er det lite sannsynlig at dialyse vil være en effektiv behandling ved overdosering med Palonosetron Fresenius Kabi.

Pediatrisk populasjon

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i pediatriske kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04A A05

Palonosetron er en selektiv reseptorantagonist med høy affinitet til 5HT₃-reseptoren.

I to randomiserte, dobbeltblinde studier med totalt 1132 pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi med cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, syklofosfamid ≤ 1500 mg/m² og doksorubicin > 25 mg/m², ble palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timer) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timer) gitt intravenøst på dag 1, uten deksametason.

I en randomisert, dobbeltblindet studie med totalt 667 pasienter som fikk høy emetogen kjemoterapi med cisplatin ≥ 60 mg/m², syklofosfamid > 1500 mg/m² og dakarbazin, ble palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg gitt intravenøst på dag 1. Deksametason ble gitt profylaktisk før kjemoterapi hos 67 % av pasientene.

De pivotale studiene var ikke designet for å vurdere effekt av palonosetron ved forsinket kvalme og oppkast. Antiemetisk effekt ble observert ved 0-24 timer, 24-120 timer og 0-120 timer.

Resultater fra studiene med moderat emetogen kjemoterapi og studien med høy emetogen kjemoterapi er oppsummert i tabellene nedenfor.

Palonosetron var ikke dårligere ("non-inferior") enn sammenligningspreparatene i akutfasen av kvalme verken ved moderat eller høy emetogen kjemoterapi.

Selv om det ikke er vist komparativ effekt av palonosetron ved gjentatte kurer i kontrollerte kliniske studier, fortsatte 875 pasienter inkludert i de tre fase 3-studiene i en åpen sikkerhetsstudie og ble behandlet med palonosetron 750 mikrogram ved inntil 9 ytterligere kurer med kjemoterapi. Den totale sikkerheten ble opprettholdt ved samtlige kurer.

Tabell 1: Prosent av pasienter^a som responderte, delt inn etter behandlingsgruppe og fase, i studien med moderat emetogen kjemoterapi versus ondansetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n = 189)	Ondansetron 32 milligram (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)				97,5 % KI^b
0 – 24 timer	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 timer	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 timer	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)				p-verdi^c
0 – 24 timer	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 timer	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 timer	63,0	44,9	18,1	0,001
Ingen kvalme (Likert-skala)				p-verdi^c
0 – 24 timer	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 timer	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 timer	45,0	36,2	8,8	NS

- ^a "Intent-to-treat" kohort
- ^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere ("non-inferiority"-studie). En nedre grense over – 15 % viser at palonosetron ikke er dårligere ("non-inferior") enn sammenligningspreparatet.
- ^c Chi-kvadrattest. Signifikansnivå $\alpha = 0,05$.

Tabell 2: Prosent av pasienter^a som responderte, delt inn etter behandlingsgruppe og fase, i studien med moderat emetogen kjemoterapi versus dolasetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n = 185)	Dolasetron 100 milligram (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)			97,5 % KI^b	
0 – 24 timer	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 timer	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 timer	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)			p-verdi^c	
0 – 24 timer	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 timer	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 timer	41,8	30,9	10,9	0,027
Ingen kvalme (Likert-skala)			p-verdi^c	
0 – 24 timer	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 timer	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 timer	33,9	22,5	11,4	0,014

- ^a "Intent-to-treat" kohort
- ^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere ("non-inferiority"-studie). En nedre grense over – 15 % viser at palonosetron ikke er dårligere ("non-inferior") enn sammenligningspreparatet.
- ^c Chi-kvadrattest. Signifikansnivå $\alpha = 0,05$.

Tabell 3: Prosent av pasienter^a som responderte, delt inn etter behandlingsgruppe og fase, i studien med høy emetogen kjemoterapi versus ondansetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n = 223)	Ondansetron 32 milligram (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)			97,5 % KI^b	
0 – 24 timer	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 timer	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 timer	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)			p-verdi^c	
0 – 24 timer	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 timer	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 timer	37,7	29,0	8,7	NS

Ingen kvalme (Likert-skala)				p-verdi ^c
0 – 24 timer	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 timer	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 timer	33,6	32,1	1,5	NS

^a "Intent-to-treat" kohort

^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere ("non-inferiority"-studie). En nedre grense over – 15 % viser at palonosetron ikke er dårligere ("non-inferior") enn sammenligningspreparatet.

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

Kliniske studier av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) viser at effekt av palonosetron på blodtrykk, puls og EKG-parametre, inkludert QTc, var sammenlignbar med ondansetron og dolasetron. Prekliniske studier viser at palonosetron har evne til å blokkere ione kanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og til å forlenge aksjonspotensial.

Effekt av palonosetron på QTc-intervall ble vurdert i en dobbeltblindet, randomisert, parallell, placebo- og positiv (moksifloksacin) kontrollert studie med voksne menn og kvinner. Hensikten var å vurdere EKG-effekter av intravenøst administrert palonosetron i enkeltdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friske frivillige. Studien viste ingen effekt på QT/QTc-intervallets lengde eller andre EKG-intervall ved doser inntil 2,25 mg. Det ble ikke vist klinisk signifikante endringer i puls, atrioventrikulær (AV) overledning eller hjerterepolarisering.

Pediatrik populasjon

Forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV):

Sikkerhet og effekt av intravenøst administrert palonosetron i enkeltdoser på 3 mikrog/kg og 10 mikrog/kg ble undersøkt i den første kliniske studien med 72 pasienter i aldersgruppene > 28 dager til 23 måneder (12 pasienter), 2 til 11 år (31 pasienter) og 12 til 17 år (29 pasienter), som fikk høy eller moderat emetogen kjemoterapi. Det fremkom ingen bekymringer med hensyn til sikkerhet ved noen av dosenivåene. Den primære effektvariabelen var andel pasienter med komplett respons (CR, definert som ingen kvalmeepisoder og ingen nødmedisin) de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapi. Effekt etter palonosetron 10 mikrog/kg sammenlignet med palonosetron 3 mikrog/kg var henholdsvis 54,1 % og 37,1 %.

Effekt av palonosetron ved forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast hos pediatriske kreftpasienter ble vist i en annen pivotal "non-inferiority"-studie som sammenlignet én enkel intravenøs infusjon av palonosetron med et intravenøst ondansetronregime. Totalt 493 pediatriske pasienter, i alderen 64 dager til 16,9 år, som fikk moderat (69,2 %) eller høy emetogen kjemoterapi (30,8 %), ble behandlet med palonosetron 10 mikrog/kg (maksimalt 0,75 mg), palonosetron 20 mikrog/kg (maksimalt 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maksimal totaldose 32 mg) 30 minutter før oppstart av emetogen kjemoterapi i syklus 1. De fleste pasientene i alle behandlingsgruppene hadde tidligere fått kjemoterapi (78,5 %). Emetogen kjemoterapi som ble gitt omfattet doksorubicin, syklofosfamid (< 1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin og daunorubicin. Adjuvante kortikosteroider, inkludert deksametason, ble gitt sammen med kjemoterapi hos 55 % av pasientene. Primært effektendepunkt var komplett respons i akutfasen av første kjemoterapisyklus, definert som ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapi. Effekt ble basert på funn som viste at intravenøs palonosetron ikke var dårligere ("non-inferior") enn intravenøs ondansetron. Kriteriene for "non-inferiority" ble oppfylt hvis nedre grense av 97,5 % konfidensintervallet, for differansen i komplett responsgrad for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron, var høyere enn -15 %. I gruppene med palonosetron 10 mikrog/kg, 20 mikrog/kg og ondansetron var andelen av pasienter med CR_{0-24t} 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervallet (stratumjustert Mantel-Haenszel-test) for differansen i CR_{0-24t} mellom palonosetron 20 mikrog/kg og ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], ble det vist at 20 mikrog/kg palonosetrondose ikke er dårligere ("non-inferior") enn ondansetron.

Selv om denne studien viste at pediatrike pasienter trenger en høyere palonosetrondose enn voksne for å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og oppkast, samsvarer sikkerhetsprofilen med den etablerte profilen hos voksne (se pkt. 4.8). Farmakokinetiske opplysninger er angitt i pkt. 5.2.

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast (PONV):

To pediatrike studier ble gjennomført. Sikkerhet og effekt av intravenøst administrert palonosetron i enkeltdoser på 1 mikrog/kg og 3 mikrog/kg ble sammenlignet i den første kliniske studien med 150 pasienter i aldersgruppene > 28 dager til 23 måneder (7 pasienter), 2 til 11 år (96 pasienter) og 12 til 16 år (47 pasienter), som gjennomgikk elektiv kirurgi. Det fremkom ingen bekymringer med hensyn til sikkerhet i noen av behandlingsgruppene. Andel pasienter uten kvalme 0–72 timer postoperativt var tilsvarende etter palonosetrondoser på 1 mikrog/kg og 3 mikrog/kg (88 % versus 84 %).

Den andre pediatrike studien var en multisenter, dobbeltblindet, dobbel-dummy, randomisert, parallellgruppe, "non-inferiority" enkeltdosestudie med aktiv kontroll som sammenlignet intravenøs palonosetron (1 mikrog/kg, maks. 0,075 mg) med intravenøs ondansetron. Totalt deltok 670 pediatrike kirurgipasienter i alderen 30 dager til 16,9 år. Det primære effektendepunktet komplett respons (CR: ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin) de første 24 timene postoperativt ble oppnådd hos 78,2 % av pasientene i palonosetrongruppen og 82,7 % i ondansetrongruppen. Under forutsetning av forhåndsdefinert margin for "non-inferiority" på -10 %, var stratumjustert Mantel-Haenszel statistisk konfidensintervall for "non-inferiority" med hensyn til differanse i det primære endepunktet, komplett respons (CR) [-10,5, 1,7 %], og det ble derfor ikke vist "non-inferiority". Det fremkom ingen bekymringer med hensyn til sikkerhet i noen av behandlingsgruppene.

Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrering etterfølges et innledende fall i plasmakonsentrasjoner av en langsom eliminasjon fra kroppen med en gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 40 timer. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) er vanligvis doseproporsjonal i doseområdet 0,3–90 mikrog/kg hos friske frivillige og hos kreftpasienter.

Etter intravenøs administrering av palonosetron 0,25 mg én gang daglig annenhver dag, totalt 3 doser, hos 11 pasienter med testikkelkreft, var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) økning i plasmakonsentrasjon fra dag 1 til dag 5 42 ± 34 %. Etter intravenøs administrering av palonosetron 0,25 mg én gang daglig i 3 dager hos 12 friske frivillige, var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) økning i plasmakonsentrasjon av palonosetron fra dag 1 til dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetikk-simuleringer indikerer at total eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved 0,25 mg intravenøs palonosetron administrert én gang daglig 3 i påfølgende dager, tilsvarer en intravenøs enkeltdose på 0,75 mg, selv om C_{max} for enkeltdosen på 0,75 mg var høyere.

Distribusjon

Palonosetron ved anbefalt dose distribueres i utstrakt grad i kroppen med et distribusjonsvolum på ca. 6,9 til 7,9 liter/kg. Cirka 62 % av palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Palonosetron elimineres via to veier, ca. 40 % elimineres via nyrene og ca. 50 % metaboliseres og danner to primære metabolitter, som står for mindre enn 1 % av palonosetrons 5HT₃-reseptorantagonisteffekt. Metabolismestudier *in vitro* har vist at isoenzymet CYP2D6, og i mindre grad CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymer, er involvert i metabolismen av palonosetron. Kliniske farmakokinetiske parametre er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos de med langsom eller rask

metabolisme av CYP2D6-substrater. Palonosetron verken hemmer eller induserer cytokrom P450-isoenzymer i klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Etter én intravenøs enkeltdose på 10 mikrogram/kg [¹⁴C]-palonosetron ble ca. 80 % av dosen gjenfunnet i urin innen 144 timer, hvorav ca. 40 % av administrert dose var uendret virkestoff. Etter én enkel intravenøs administrering av bolusdose hos friske frivillige var totalclearance av palonosetron 173 ± 73 ml/minutt og nyreclearance var 53 ± 29 ml/minutt. Lav totalclearance og stort distribusjonsvolum ga en terminal eliminasjonshalveringstid i plasma på ca. 40 timer. Ti prosent av pasientene hadde en gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid på over 100 timer.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre

Alder påvirker ikke farmakokinetikken til palonosetron. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Kjønn

Kjønn påvirker ikke farmakokinetikken til palonosetron. Dosejustering er ikke nødvendig basert på kjønn.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data for en intravenøst administrert enkeltdose palonosetron ble hentet fra en undergruppe pediatriske kreftpasienter (n = 280) som fikk 10 mikrog/kg eller 20 mikrog/kg. Når dosen ble økt fra 10 mikrog/kg til 20 mikrog/kg, ble det observert en doseproporsjonal økning i gjennomsnittlig AUC. Etter én enkeltdose intravenøs infusjon med 20 mikrog/kg palonosetron, varierte maksimal plasmakonsentrasjon rapportert på slutten av en 15 minutters infusjon svært mye i alle aldersgrupper, med tendens til å være lavere hos pasienter < 6 år enn hos eldre pediatriske pasienter. Median halveringstid var 29,5 timer i aldersgruppene samlet og varierte fra ca. 20 til 30 timer på tvers av aldersgruppene etter administrering av 20 mikrog/kg.

Totalclearance (liter/time/kg) hos pasienter i alderen 12 til 17 år var tilsvarende som hos friske voksne. Det er ingen tilsynelatende forskjell i distribusjonsvolum uttrykt som liter/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiske parametre hos pediatriske kreftpasienter etter intravenøs infusjon av palonosetron 20 mikrog/kg over 15 minutter og hos voksne kreftpasienter som fikk 3 og 10 mikrog/kg palonosetron som intravenøs bolus.

	Pediatriske kreftpasienter ^a				Voksne kreftpasienter ^b	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , timer·mikrog/liter	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} , timer	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 , liter/time/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)

Distribusjonsvolum ^{c, d} , liter/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 PK-parametre uttrykt som geometrisk gjennomsnitt (CV), unntatt for $t_{1/2}$ som er median.

^b PK-parametre uttrykt som aritmetisk gjennomsnitt (SD)

^c Clearance og distribusjonsvolum hos pediatrike pasienter ble beregnet vektjustert og samlet for dosegruppene 10 mikrog/kg og 20 mikrog/kg. Hos voksne er forskjellige dosenivåer angitt i kolonnetittelen.

^d Vss er angitt for pediatrike kreftpasienter, mens Vz er angitt for voksne kreftpasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetiske parametre til palonosetron i signifikant grad. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserer nyreclearance, men totalclearance hos disse pasientene er tilsvarende som hos friske frivillige. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ikke farmakokinetiske data for hemodialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske frivillige. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Prekliniske studier indikerer at palonosetron, kun i svært høye konsentrasjoner, kan blokkere ione kanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og forlenge varigheten av aksjonspotensialer. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det er kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placenta (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose ga minst 30 ganger human terapeutisk eksponering) administrert daglig i to år, ga økt forekomst av leversvulster, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudsvulster hos rotte, men ikke hos mus. De underliggende mekanismene er ikke helt klarlagt, men på grunn av de høye dosene som ble gitt og siden Palonosetron Fresenius Kabi skal gis som enkeltdoser hos mennesker, anses ikke disse funnene som relevante ved klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Dinatriumedetat
Natriumsitrat (E331)
Sitronsyre (E330)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter åpning av hetteglasset skal innholdet brukes umiddelbart og ubrukt oppløsning kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med halobutylgummipropp og forseglet med aluminiumshette.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kasseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS

Postboks 4646 Nydalen

0405 Oslo

Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10690

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. september 2016

Dato for siste fornyelse: 25. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024