

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palonosetron Reig Jofre 250 mikrogram injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH är mellan 4,5 och 5,5 och osmolaliteten är mellan 250 och 375 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palonosetron Reig Jofre är avsett för vuxna för:

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

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

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

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrik population

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

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Inga data föreligger för patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys.

Administreringsätt

För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Kemoterapeutiska medel

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

Metoklopramid

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

CYP2D6-inducerare och -hämmare

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

Kortikosteroider

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

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

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

Andra läkemedel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Data saknas avseende effekten av palonosetron på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

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

4.8 Biverkningar

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

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

Klassificering av organsystem	Vanliga biverkningar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Mycket sällsynta biverkningar ^o ($< 1/10\ 000$)
Immunsystemet			Överkänslighet, anafylaxi, anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner och chock
Metabolism och nutrition		Hyperkalemi, metabola rubbningar, hypokalcemi, hypokalemi, anorexi, hyperglykemi, aptitminskning	
Psykiska störningar		Ångest, euforisk sinnesstämning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Dåsighet, sömnlöshet, parestesier, hypersomni, perifer sensorisk neuropati	
Ögon		Ögonirritation, amblyopi	
Öron och balansorgan		Rörelsesjuka, tinnitus	
Hjärtat		Takykardi, bradykardi, extrasystolier, myokardischemi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulära extrasystolier	
Blodkärll		Hypotension, hypertension, venös missfärgning, venös distension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	
Magtarmkanalen	Förstoppning, diarré	Dyspepsi, buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, muntorrhet, gasbildning	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit, kliande hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk	
Njurar och urinvägar		Urinretention, glukosuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, pyrexia, trötthet, värmekänsla, influensaliknande symtom	Reaktioner vid injektionsstället*
Undersökningar		Förhöjda transaminaser, förlängt QT-intervall på	

		EKG	
--	--	-----	--

° Från erfarenhet efter godkännandet för försäljning

*Omfattar sveda, induration, obehagskänsla och smärta.

Pediatrisk population

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

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

Pediatrisk population

Inga fall av överdosering har rapporterats i pediatrika kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 timmar	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 timmar	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 timmar	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 timmar	63,0	44,9	18,1	0,001
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 timmar	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 timmar	45,0	36,2	8,8	NS

^a Intent-to-treat-kohort

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

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

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

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

^a Intent-to-treat-kohort

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

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

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

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 timmar	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 timmar	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 timmar	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 timmar	37,7	29,0	8,7	NS
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 timmar	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 timmar	33,6	32,1	1,5	NS

^a Intent-to-treat-kohort

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

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

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

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

signifikanta förändringar sågs på hjärtfrekvens, atrioventrikulär (AV) överledning eller hjärtats repolarisering.

Pediatrik population

Förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar (CINV):

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

Effekten av palonosetron vid förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos pediatrika cancerpatienter visades i en andra pivotal non-inferiority-prövning som jämförde en intravenös engångsinfusion av palonosetron med en intravenös ondansetronregim. Totalt 493 pediatrika patienter i åldern 64 dagar till 16,9 år som fick måttligt emetogen (69,2 %) eller högemetogen (30,8 %) kemoterapi behandlades med palonosetron 10 µg/kg (högst 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (högst 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, högsta totala dos 32 mg) 30 minuter före start av emetogen kemoterapicykel 1. De flesta patienter var icke-naiva för kemoterapi (78,5 %) i alla behandlingsgrupper. De emetogena kemoterapier som administrerades inkluderade doxorubicin, cyklofosfamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin, och daunorubicin. Adjuvanta kortikosteroider, däribland dexametason, administrerades tillsammans med kemoterapi hos 55 % av patienterna. Det primära effektmåttet var fullständig respons i den akuta fasen av den första kemoterapicykeln och definierades som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinerings under de första 24 timmarna efter att kemoterapin påbörjats. Effekten baserades på att visa non-inferiority för intravenöst palonosetron jämfört med intravenöst ondansetron. Kriterierna för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för konfidensintervallet på 97,5 % för skillnaden i frekvenser av fullständig respons (CR) på intravenöst palonosetron minus intravenöst ondansetron var större än -15 %. I grupperna med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg och ondansetron var andelen patienter med CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % och 58,6 %. Eftersom konfidensintervallet på 97,5 % (stratumjusterat Mantel-Haenszels test) för skillnaden i CR_{0-24h} mellan palonosetron 20 µg/kg och ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], visade palonosetron dosen 20 µg/kg non-inferiority jämfört med ondansetron. Även om denna studie visade att pediatrika patienter kräver en högre palonosetron dos än vuxna för att förebygga kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, överensstämmer säkerhetsprofilen med den fastställda profilen hos vuxna (se avsnitt 4.8). Farmakokinetisk information ges i avsnitt 5.2.

Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

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

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

Det primära effektmåttet fullständig respons (CR: ingen emetisk episod och ingen akut insatt antiemetisk medicinerings) under de första 24 timmarna postoperativt uppnåddes hos 78,2 % av patienterna i palonosetrongruppen och 82,7 % i ondansetrongruppen. Med hänsyn till den förspecificerade non-inferiority-gränsen på -10 % var det stratumjusterade Mantel-Haenszel-testets statistiska non-inferiority-konfidensintervall för skillnaden hos det primära effektmåttet fullständig

respons (CR) [-10,5; 1,7 %] och därför visades inte non-inferiority. Inga nya säkerhetsproblem uppstod i någon av behandlingsgrupperna.
Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre personer

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

Kön

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

Pediatrik population

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

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

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

	Pediatrika cancerpatienter ^a				Vuxna cancerpatienter ^b	
	<2 år	2 till <6 år	6 till <12 år	12 till <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	n=14	n=13	n=19	n=6	n=5
Clearance ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distributionsvolym ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för T_{1/2} som är medianvärden.

^b Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)

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

^d Vss rapporteras för pediatrika cancerpatienter, medan Vz rapporteras för vuxna cancerpatienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52912

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-06-22

Datum för förnyat godkännande: 2021-04-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-07