

7. september 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Palonosetron "Stada", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29746

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Palonosetron "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler og med pH på 4,5-5,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Palonosetron "Stada" er hos voksne indiceret til:

* forebyggelse af akut kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning.
* forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med moderat kvalmefremkaldende virkning.

Palonosetron "Stada" er hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned og ældre indiceret til:

* forebyggelse af akut kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning og forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med moderat kvalmefremkaldende virkning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Palonosetron "Stada" bør kun anvendes før indgift af kemoterapi. Lægemidlet bør indgives af sundhedspersonale under passende lægelig supervision.

Dosering

*Voksne*

* 250 mikrogram palonosetron indgivet som en enkelt intravenøs bolus ca. 30 minutter før start af kemoterapi. Palonosetron "Stada" skal injiceres over 30 sekunder.

Effekten af Palonosetron "Stada" ved forebyggelse af kvalme og opkastning fremkaldt af kemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning kan forstærkes ved at supplere med et kortikosteroid indgivet inden kemoterapien.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år):*

20 mikrogram/kg (den maksimale totale dosis bør ikke overskride 1.500 mikrogram) palonosetron administreret som en enkelt 15-minutters intravenøs infusion, der begynder ca. 30 minutter før påbegyndelse af kemoterapi.

Palonosetron "Stada"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 måned er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Der foreligger begrænsede data om anvendelse af Palonosetron "Stada" til forebyggelse af kvalme og opkastning hos børn under 2 år.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

Der findes ingen data vedrørende patienter med terminal nyresygdom, der er i hæmodialyse.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da palonosetron kan øge passagetiden i tyktarmen, skal patienter med en anamnese med obstipation eller tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter indgiften. To tilfælde af obstipation med fækal sammenpresning, der krævede hospitalsindlæggelse, er blevet rapporteret i forbindelse med 750 mikrogram palonosetron.

Ved alle testede dosisniveauer fremkaldte palonosetron ikke klinisk relevant forlængelse af QTc-intervallet. Et specifikt og grundigt QT/QTc-studie med raske frivillige blev gennemført med henblik på at opnå definitive data for palonosetrons virkning på QT/QTc (se pkt. 5.1).

Imidlertid skal der som for andre 5-HT3-antagonister udvises forsigtighed ved anvendelse af palonosetron hos patienter, som har eller som muligvis vil udvikle forlænget QT-interval. Dette omfatter patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kronisk hjertesvigt, bradyarytmi, eller ledningsforstyrrelser og patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres før administration af en 5-HT3-antagonist.

Der har været rapporter om serotonergt syndrom ved anvendelse af 5-HT3-antagonister, enten alene eller i kombination med andre serotoninerge lægemidler (herunder selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI’er). Der rådes til passende observation af patienter med serotonergt syndrom-lignende symptomer.

Palonosetron "Stada" bør ikke anvendes til at forebygge og behandle kvalme og opkastning i dagene efter kemoterapi, medmindre det sker i forbindelse med anden indgift af kemoterapi.

Dette lægemiddel indeholder 4,65 mg natrium (mindre end 1 mmol natrium (23 mg)) pr. hætteglas, hvilket essentielt svarer til at være ’natrium-frit’. Men hvis den maksimale dosis til børn indgives (6 hætteglas), svarer natriumindholdet til 1,2 mmol natrium (28 mg).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Palonosetron metaboliseres hovedsageligt af CYP2D6, med et mindre bidrag af CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymer. Baseret på *in vitro*-studier hæmmer eller fremmer palonosetron ikke CYP450-isoenzym i klinisk relevante koncentrationer.

Kemoterapeutika

I prækliniske studier hæmmede palonosetron ikke den antineoplastiske virkning af de fem testede kemoterapeutika (cisplatin, cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin og mitomycin C).

Metoclopramid

I et klinisk studie blev der ikke påvist nogen farmakokinetisk interaktion mellem en enkelt intravenøs dosis palonosetron og steady state-koncentration af oral metoclopramid, som er en CYP2D6-hæmmer.

CYP2D6-induktorer og -hæmmere

I en populations-farmakokinetisk analyse er det blevet vist, at der ikke var nogen signifikant virkning på palonosetrons clearance, når det blev givet sammen med CYP2D6-induktorer (dexamethason og rifampicin) og hæmmere (herunder amiodaron, celecoxib, chlorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, quinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin eller terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med kortikosteroider.

Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI’er og SNRI’er)

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT3-antagonister og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI’er og SNRI’er).

Andre lægemidler

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med analgetika, antiemetika/midler mod kvalme, spasmolytika og antikolinergika.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af palonosetron på fertilitet.

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data fra anvendelse af Palonosetron "Stada" til gravide. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Der findes kun begrænsede data fra dyrestudier med hensyn til passage gennem placenta (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med palonosetron ved graviditet hos mennesker. Palonosetron bør derfor ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre det af lægen anses for tvingende nødvendigt.

Amning

Da der ikke findes data vedrørende udskillelse af palonosetron i modermælk, bør amning ophøre under behandlingen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da palonosetron kan fremkalde svimmelhed, døsighed og træthed, skal patienterne advares, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier hos voksne med en dosering på 250 mikrogram (totalt 633 patienter) var de hyppigst observerede bivirkninger, der i det mindste muligvis var relaterede til palonosetron, hovedpine (9 %) og obstipation (5 %).

I de kliniske studier blev følgende bivirkninger observeret som mulige eller sandsynlige i forbindelse med palonosetron. De blev klassificeret som almindelige (≥1/100 til <1/10) eller ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100).Efter markedsføring er der rapporteret om meget sjældne bivirkninger (<1/10.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** | **Meget sjældne bivirkninger°** |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed, anafylaksi, anafylaktiske/  anafylaktoide reaktioner og shock |
| Metabolisme og ernæring |  | Hyperkaliæmi, stofskiftesygdomme, hypocalcæmi, hypokaliæmi, anoreksi, hyperglykæmi, nedsat appetit |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Angst, euforisk stemning |  |
| Nervesystemet | Hovedpine  Svimmelhed | Døsighed, insomni, paræstesier, søvntrang, perifer sensorisk neuropati |  |
| Øjne |  | Øjenirritation, amblyopi |  |
| Øre og labyrint |  | Transportsyge, tinnitus |  |
| Hjerte |  | Takykardi, bradykardi, ekstrasystoler, myokardieiskæmi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulære ekstrasystoler |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension, hypertension, misfarvning af vener, distenderede vener |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hikke |  |
| Mave-tarm-kanalen | Obstipation  Diarré | Dyspepsi, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, mundtørhed, flatulens |  |
| Lever og galdeveje |  | Hyperbilirubinæmi |  |
| Hud og subkutane væv |  | Allergisk dermatitis, kløende udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgier |  |
| Nyrer og urinveje |  | Urinretention, glukosuri |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni, feber, træthed, varmefølelse, influenzalignende sygdom | Reaktion på injektionsstedet\* |
| Undersøgelser |  | Forhøjede transaminaser,  QT-forlængelse i elektrokardiogrammet |  |

° Baseret på erfaring opnået efter markedsføring.

\* Omfatter følgende: brænden, induration, ubehag og smerter.

*Pædiatrisk population*

I pædiatriske kliniske studier af forebyggelse af kvalme og opkastning induceret af kemoterapi med moderat eller kraftig kvalmefremkaldende virkning fik 402 patienter en enkelt dosis palonosetron (3, 10 eller 20 mikrog/kg). Følgende almindelige eller ikke almindelige bivirkninger blev rapporteret for palonosetron, ingen blev rapporteret med en hyppighed på >1 %.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed, dyskinesi |
| Hjerte |  | QT-forlængelse i elektrokardiogram, ledningsforstyrrelse, sinustakykardi |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste, dyspnø, epistaxis |
| Hud og subkutane væv |  | Allergisk dermatitis, pruritus, hudsygdom, urticaria |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Pyreksi, smerter på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, smerter |

Bivirkningerne blev evalueret hos pædiatriske patienter, der fik palonosetron i op til 4 kemoterapicyklusser.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

Doser på op til 6 mg har været anvendt i kliniske studier. Gruppen, der fik den højeste dosis, udviste en lignende bivirkningsfrekvens sammenlignet med de andre dosisgrupper, og der blev ikke observeret nogen dosisrespons-virkninger. I det usandsynlige tilfælde, at der skulle ske en overdosering med Palonosetron "Stada", skal dette håndteres med understøttende behandling. Der er ikke gennemført studier med dialyse. På grund af det store fordelingsvolumen er det dog usandsynligt, at dialyse vil være en effektiv behandling af Palonosetron "Stada"-overdosering.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 04 AA 05. Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin-(5HT3)-antagonister.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Palonosetron er en selektiv receptorantagonist med høj affinitet til 5HT3-receptoren.

I to randomiserede dobbelt blinde studier med sammenlagt 1.132 patienter, der fik moderat kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin ≤ 50 mg/m2, carboplatin, cyclophosphamid ≤ 1.500 mg/m2 og doxorubicin > 25 mg/m2, blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timer) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timer) indgivet intravenøst på dag 1 uden dexamethason.

I et randomiseret, dobbeltblind studie med sammenlagt 667 patienter, der fik kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin ≥ 60 mg/m2, cyclophosphamid > 1.500 mg/m2 og dacarbazine, blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg indgivet intravenøst på dag 1. Dexamethason blev givet profylaktisk før kemoterapi hos 67 % af patienterne.

De væsentlige studier var ikke designet til at vurdere effekten af palonosetron ved sent indsættende kvalme og opkastning. Den antiemetiske virkning blev iagttaget over 0-24 timer, 24-120 timer og 0-120 timer. Resultaterne af studierne omhandlende moderat kvalmefremkaldende kemoterapi og for studiet omhandlende kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi er opsummeret i de følgende tabeller.

Palonosetron var ikke dårligere sammenlignet med de stoffer, det blev sammenlignet med, i den akutte fase af kvalme og opkastning både under regimer med moderat og kraftig kvalmefremkaldende behandling.

Selvom den relative virkning af palonosetron ved multiple behandlingscykler ikke er blevet demonstreret i kontrollerede kliniske studier, fortsatte 875 patienter, der var inkluderet i de tre fase tre studier, i et åbent sikkerhedsstudie og blev behandlet med palonosetron 750 mikrogram i op til 9 yderligere cykler med kemoterapi. Den samlede sikkerhed blev opretholdt gennem alle cyklerne.

**Tabel 1: Procentdel af patientera, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med moderat kvalmefremkaldende kemoterapi sammenlignet med ondansetron.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Palonosetron  250 mikrogram  (n= 189) | Ondansetron  32 milligram  (n= 185) | Delta |  |
|  | % | % | % |  |
| **Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin) 97,5 % CIb** | | | | |
| 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 %] |
| **Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme) p-værdic** | | | | |
| 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-værdic** | | | | |
| 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** Hensigt-til-at-behandle kohorte

**b** Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end -15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem palonosetron og kontrollen.

**c** Chi2-test. Signifikansniveau α=0,05.

**Tabel 2: Procentdel af patientera, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med moderat kvalmefremkaldende kemoterapi sammenlignet med dolasetron.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Palonosetron  250 mikrogram  (n= 185) | Dolasetron  100 milligram  (n= 191) | Delta |  |
|  | % | % | % |  |
| **Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin) 97,5% CIb** | | | | |
| 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 %] |
| **Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme) p-værdic** | | | | |
| 0-24 timer | 57,0 | 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-værdic** | | | | |
| 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** Hensigt-til-at-behandle kohorte

**b** Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end -15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem Palonosetron og kontrollen.

**c** Chi2-test. Signifikansniveau α=0,05.

**Tabel 3: Procentdel af patientera, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi sammenlignet med ondansetron**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Palonosetron  250 mikrogram  (n= 223) | Ondansetron  32 milligram  (n= 221) | Delta |  |
|  | % | % | % |  |
| **Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin) 97,5% CIb** | | | | |
| 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 %] |
| **Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme) p-værdic** | | | | |
| 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-værdic** | | | | |
| 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** Hensigt-til-at-behandle kohorte

**b** Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end -15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem Palonosetron og kontrollen.

**c** Chi2-test. Signifikansniveau α=0,05.

Virkningen af palonosetron på blodtryk, hjerterytme og ekg-parametre, herunder QTc, var sammenlignelig med ondansetron og dolasetron i de kliniske CINV-studier. I ikke-kliniske studier kunne palonosetron blokere de ionkanaler, der er involveret i den ventrikulære de- og repolarisering, og stoffet kunne forlænge varigheden af aktionspotentialet.

Virkningen af palonosetron på QTc-intervallet blev undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, parallelt, placebo- og positivkontrolleret studie (moxifloxacin) hos mænd og kvinder. Formålet var at undersøge ekg-virkningen af intravenøst palonosetron ved enkeltdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg i 221 raske studiedeltagere. Studiet viste ingen virkning på varigheden af QT/QTc-intervallet eller noget andet ekg-interval ved doser på op til 2,25 mg. Der blev ikke fundet nogen kliniske signifikant ændring af hjerterytmen, den atrioventrikulære overledning og repolariseringen af hjertet.

*Pædiatrisk population*

Forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV):

Sikkerheden og virkningen af palonosetron indgivet intravenøst i enkeltdoser på 3 µg/kg og 10 µg/kg blev undersøgt i det første kliniske studie med 72 patienter i følgende aldersgrupper: > 28 dage til 23 måneder (12 patienter), 2 til 11 år (31 patienter) og 12 til 17 år (29 patienter), som fik kraftigt eller moderat emetogen kemoterapi. Der blev ikke indberettet sikkerhedsmæssige problemer ved nogen af de to doseringsniveauer. Den primære effektvariable var andelen af patienter med komplet respons (CR, defineret som ingen emetisk episode og ingen behovsmedicin) i de første 24 timer efter påbegyndelse af kemoterapi. Virkningen af palonosetron 10 µg/kg sammenlignet med palonosetron 3 µg/kg var henholdsvis 54,1 % og 37,1 %.

Palonosetron virkning til forebyggelse af kemoterapifremkaldt kvalme og opkastning hos pædiatriske cancerpatienter blev vist i et andet pivotalt non-inferioritetsstudie, der sammenlignede en enkelt intravenøs infusion med palonosetron *versus* et regime med i.v. ondansetron. I alt 493 pædiatriske patienter i alderen 64 dage til 16,9 år, der fik kemoterapi med moderat (69,2 %) eller kraftig (30,8 %) kvalmefremkaldende virkning, blev behandlet med palonosetron 10 µg/kg (maks. 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maks. 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maks. dosis i alt 32 mg) 30 minutter før start af emetogen kemoterapi i løbet af cyklus 1. De fleste patienter på tværs af alle behandlingsgrupper var ikke kemoterapinaive (78,5 %). De administrerede emetogene kemoterapeutika omfattede doxorubicin, cyclophosphamid (<1.500 mg/m2), ifosfamid, cisplatin, dactinomycin, carboplatin og daunorubicin. Adjuverende behandling med kortikosteroider, herunder dexamethason, blev administreret sammen med kemoterapi hos 55 % af patienterne. Det primære virkningsendepunkt var fuldstændigt respons (CR) i den akutte fase af den første kemoterapicyklus, defineret som ingen opkastning, ingen opkastningsfornemmelser og ingen nødmedicin i løbet af de første 24 timer efter start af kemoterapi. Virkning var baseret på påvisning af noninferioritet af intravenøs palonosetron sammenlignet med intravenøs ondansetron. Noninferioritetskriterierne var opfyldt, hvis den nedre grænse af 97,5 % konfidensintervallet for forskel i hyppigheden af fuldstændigt respons for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron var over -15 %. I grupperne med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg og ondansetron var andelen af patienter med CR0-24t henholdsvis 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervallet (stratum-justeret Mantel-Haenszel-test) for forskel i CR0-24t mellem palonosetron 20 µg/kg og ondansetron var [-11,7 %; 12,4 %], viste 20 µg/kg palonosetron-dosen noninferioritet over for ondansetron.

Mens dette studie viste, at pædiatriske patienter har behov for en højere palonosetrondosis end voksne for at forhindre kemoterapifremkaldt kvalme og opkastning, er sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med den fastlagte profil hos voksne (se pkt. 4.8). Farmakokinetiske data fremgår af pkt. 5.2.

Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV):

Der blev udført to pædiatriske studier. Sikkerheden og virkningen af palonosetron indgivet intravenøst i enkeltdoser på 1 µg/kg og 3 µg/kg blev sammenlignet i det første kliniske studie med 150 patienter i aldersgrupperne > 28 dage til 23 måneder (7 patienter), 2 til 11 år (96 patienter) og 12 til 16 år (47 patienter), som fik foretaget elektiv kirurgi. Der blev ikke indberettet sikkerhedsmæssige problemer i nogen af de to behandlingsgrupper. Andelen af patienter uden emesis 0-72 timer efter operation var den samme efter palonosetron 1 µg/kg og 3 µg/kg (88 % *versus* 84 %).

Det andet pædiatriske studie var et multicenter, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, randomiseret enkeltdosis-noninferioritetsstudie med parallelle grupper og aktiv kontrol, der sammenlignede i.v. palonosetron (1 µg/kg, maks. 0,075 mg) *versus* i.v. ondansetron. I alt 670 pædiatriske, kirurgiske patienter i alderen 30 dage til 16,9 år deltog. Det primære virkningsendepunkt, fuldstændigt respons (CR: ingen opkastning, ingen opkastnings­fornemmelser og ingen antiemetisk nødmedicin) i løbet af de første 24 timer efter operationen, blev nået hos 78,2 % af patienterne i palonosetron-gruppen, og hos 82,7 % i ondansetron-gruppen. Med den præspecificerede noninferioritetsmargin på -10 % var det stratumjusterede Mantel-Haenszel statistiske noninferioritets-konfidensinterval for forskellen i det primære endepunkt, fuldstændigt respons (CR), [-10,5; 1,7 %], og derfor blev noninferioritet ikke påvist. Ingen nye sikkerhedsproblemer blev identificeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs indgift efterfølges et initialt fald i plasmakoncentrationen af en langsom elimination fra kroppen med en middel terminal eliminationshalveringstid på ca. 40 timer. Middel maksimal plasmakoncentration (Cmax) og arealet under koncentrations-tidskurven (AUC0-∞) er overvejende dosis-proportional i dosisområdet fra 0,3–90 μg/kg hos sunde studiepersoner og hos cancerpatienter.

Efter intravenøs indgift af tre doser 0,25 mg palonosetron én gang hver anden dag hos 11 patienter med testikelkræft var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasmakoncentration fra dag 1 til dag 5 42 ± 34 %. Efter intravenøs indgift af palonosetron 0,25 mg én gang dagligt i tre dage i 12 raske studiedeltagere var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasma-palonosetronkoncentration fra dag 1 til dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetiske simuleringer indikerer, at den overordnede eksponering (AUC0-∞) af 0,25 mg intravenøst palonosetron én gang dagligt i 3 dage i træk var sammenlignelig med en enkelt iv-dosis på 0,75 mg, selvom Cmax for 0,75 mg enkeltdosen var højere.

Fordeling

Palonosetron i den anbefalede dosering fordeles i vid udstrækning i kroppen med et fordelingsvolumen på ca. 6,9 to 7,9 l/kg. Ca. 62 % af palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Palonosetron elimineres ad to veje. Ca. 40 % elimineres gennem nyrerne og ca. 50 % metaboliseres, således at der dannes to primære metabolitter, som har mindre end 1 % af palonosetrons 5HT3-receptor antagonistvirkning. *In vitro*-metabolismestudier har vist, at CYP2D6- og i mindre omfang CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymerne er involveret i metabolismen af palonosetron. Kliniske farmakokinetiske parametre er imidlertid ikke signifikant forskellige ved sammenligning mellem stoffer, der er dårlige og gode til at metabolisere CYP2D6-substrater. Palonosetron hæmmer ikke og inducerer ikke CYP-isoenzymer i klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mikrogram/kg [14C]-palonosetron blev ca. 80 % af dosis genfundet indenfor 144 timer i urinen med palonosetron udgørende ca. 40 % af den indgivne dosis som uændret aktivt stof. Efter en enkelt intravenøs bolusindgift til raske studiepersoner var den totale clearance fra kroppen af palonosetron 173 ± 73 ml/min og den renale clearance var 53 ± 29 ml/min. Den lave totalkropsclearance og det store fordelingsvolumen førte til en terminal eliminationshalveringstid i plasma på ca. 40 timer. Ti procent af patienterne har en middel terminal eliminationshalveringstid, der er længere end 100 timer.

Farmakokinetik i specielle populationer

*Ældre*

Alder påvirker ikke palonosetrons farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt med dosisjusteringer hos ældre.

*Køn*

Køn påvirker ikke palonosetrons farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering på grund af køn.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske enkeltdosisdata for i.v. palonosetron blev indhentet fra en undergruppe af pædiatriske cancerpatienter (n=280), der fik 10 µg/kg eller 20 µg/kg. Når dosis blev øget fra 10 µg/kg til 20 µg/kg, blev der observeret en dosisproportional forhøjelse i gennemsnitlig AUC. Efter en enkelt intravenøs infusion med palonosetron 20 µg/kg var de rapporterede, maksimale plasmakoncentrationer (CT) ved slutningen af den 15-minutters infusion meget variable for alle aldersgrupper, og de havde en tendens til at være lavere hos patienter < 6 år end hos ældre pædiatriske patienter. Den mediane halveringstid var 29,5 timer i de samlede aldersgrupper, og i intervallet fra ca. 20 til 30 timer over alle aldersgrupper efter administration af 20 µg/kg.

Den totale legemsclearance (l/t/kg) hos patienter fra 12 til 17 år var sammenlignelig med clearance hos raske voksne. Der er tilsyneladende ingen forskelle i fordelingsvolumen, når det udtrykkes i l/kg.

**Tabel 4. Farmakokinetiske parametre hos pædiatriske cancerpatienter efter intravenøs infusion af palonosetron 20 µg /kg i løbet af 15 min og hos voksne cancerpatienter, der fik 3 eller 10 µg/kg palonosetrondoser via intravenøs bolus.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Pædiatriske cancerpatientera** | | | | **Voksne cancerpatienterb** | |
|  | **<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** |
| AUC0-∞, t·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) |
| t½, 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** |
| Clearancec, l/t/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) |
| Fordelings-volumen 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 Farmakokinetiske parametre udtrykt som geometriske gennemsnit (CV) undtagen for t1/2, som er medianværdier.

b Farmakokinetiske parametre udtrykt som aritmetiske gennemsnit (SD).

c Clearance og fordelingsvolumen hos pædiatriske patienter blev beregnet med vægtjustering fra de kombinerede dosisgrupper med 10 µg/kg og 20 µg/kg. Hos voksne er de forskellige dosisniveauer indikeret i overskriften for søjlen.

d Vss (*steady state)* er rapporteret for pædiatriske cancerpatienter, hvorimod Vz (*terminal state)* er rapporteret for voksne cancerpatienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke signifikant palonosetrons farmakokinetiske parametre. Svært nedsat nyrefunktion reducerer den renale clearance. Den totale kropsclearance hos disse patienter er dog den samme som hos raske studiepersoner. Det er ikke nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nyreinsufficiens. Der findes ingen farmakokinetiske data fra hæmodialysepatienter.

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion påvirker ikke signifikant palonosetrons totale kropsclearance sammenlignet med raske studiepersoner. Medens den terminale eliminationshalveringstid og middel systemisk eksposition for palonosetron er øget hos patienter med svært nedsat leverfunktion, giver dette ikke anledning til dosisreduktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Prækliniske studier peger på, at palonosetron kun ved meget høje koncentrationer kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisation og forlænge aktionspotentialets varighed.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der findes kun begrænsede data fra dyrestudier med vedrørende passage over placenta (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagent. Høje doser af palonosetron (hver dosis medfører mindst 30 gange den humane terapeutiske eksposition) indgivet dagligt i to år medførte en forøget frekvens af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pancreas, binyremarv) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De tilgrundliggende mekanismer er ikke helt forstået, men på grund af de høje anvendte doser og da Palonosetron "Stada" er beregnet til enkelt dosering hos mennesker, betragtes disse fund ikke som værende relevante i forhold til klinisk anvendelse.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Dinatriumedetat

Natriumcitrat (E331)

Citronsyremonohydrat (E330)

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH) (E507)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning af hætteglasset skal produktet anvendes med det samme, og ikke-anvendt opløsning kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Type I glas hætteglas med grå chlorobutyl/butyl gummiprop (fluoropolymer-overtrukket) og aluminiumhætte med polypropylen plastikskive.

Findes i pakninger med 1 hætteglas indeholdende 5 ml opløsning.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen skal inspiceres visuelt før anvendelse. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, farveløs og uden partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt injektionsvæske skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55819

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. september 2018