

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferant 250 mikrogrammi süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).  
Iga ampull 5 ml lahusega sisaldab 250 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

INN. *Palonosetronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga 5 ml ampull sisaldab 0,2 mmol (4,65 mg) naatriumi.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.  
Selge värvitu lahus pH väärtusega 4,5...6,5.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Täiskasvanud

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamine tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral,
- iivelduse ja oksendamise ennetamine mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

#### 1 kuu vanused ja vanemad lapsed

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamine tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral ning iivelduse ja oksendamise ennetamine mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ferant'i võib kasutada ainult enne keemiaravi manustamist. Ravimit peab manustama tervishoiutöötaja asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

250 mikrogrammi palonosetrooni manustatakse ühe intravenoosse boolusena ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist. Ferant'i tuleb süstida 30 sekundi vältel.  
Ferant'i iivelduse- ja oksendamisevastast efektiivsust tugevalt oksendamist tekitava keemiaravi ajal võib suurendada kortikosteroidi täiendav manustamine enne keemiaravi.

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

##### *Lapsed*

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat):

20 mikrogrammi/kg (maksimaalne üldannus ei tohi ületada 1500 mikrogrammi) palonosetrooni, mis manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina alates ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi algust.

Ferant'i ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Andmed Ferant'i kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ennetamiseks alla 2 aasta vanustel lastel on piiratud.

#### *Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Intravenoone.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuna palonosetron võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või alaägeda soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida. Seoses palonosetroni 750 mikrogrammi manustamisega on teatatud kahest rooja topistumisest tingitud kõhukinnisuse juhtumist, mis vajasis haiglaravi.

Palonosetron ei põhjustanud ühegi testitud annusetaseme puhul QTc intervalli kliiniliselt olulist pikenemist. Tervete vabatahtlikega viidi läbi spetsiaalne põhjalik QT/QTc uuring kindlate andmete saamiseks palonosetroni toime kohta QT/QTc-le (vt lõik 5.1).

Kuid nagu teistegi 5-HT<sub>3</sub> antagonistide puhul, tuleb olla ettevaatlik palonosetroni kasutamisel patsientidel, kellel QT-intervall on pikenenud või võib pikeneda. Need hoiatused puudutavad patsiente, kellel on endal või perekonnas esinenud QT-intervalli pikenemist, elektrolüütide tasakaalu häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid või juhteteede häireid ning patsiente, kes kasutavad arütmiaravimeid või muid QT-intervalli pikenemist või elektrolüütide tasakaalu häireid põhjustavaid ravimeid.

Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb enne 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti manustamist korrigeerida.

5-HT<sub>3</sub> antagonistide kasutamisel kas ainsa ravimina või kombineeritult teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI-d)) on esinenud serotoniinisündroomi. Patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida serotoniinisündroomi sarnaste sümptomite suhtes.

Ferant'i ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ega raviks keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud seoses keemiaravi järgmise manustamisega.

Ravim sisaldab 0,2 mmol naatriumi ühes ampullis (kuni 1,2 mmol suurima annuse korral). Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Palonosetroni metaboliseerib põhiliselt isoensüüm CYP2D6, vähemal määral ka isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. *In vitro* uuringutele tuginedes võib öelda, et palonosetron ei inhibeerigi ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüümi kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

#### Keemiaravi ained

Palonosetron ei inhibeerinud kliinilistes uuringutes viie testitud keemiaraviaine (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsütarabiin, doksorubitsiin ja mitomütsiin C) kasvavajavastast aktiivsust.

### Metoklopramiid

Kliinilises uuringus ei ilmnenud palonosetrooni ühekordse intravenoosse annuse ja suukaudse metoklopramiidi kui CYP2D6 inhibiitori tasakaalukontsentratsiooni vahel olulist farmakokineetilist koostoimet.

### CYP2D6 indutseerijad ja inhibiitorid

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näidati, et palonosetrooni kliirensit ei mõjutanud oluliselt selle manustamine koos CYP2D6 indutseerijatega (deksametasoon ja rifampitsiin) ja inhibiitoritega (kaasa arvatud amiodaroon, tselekoksiib, kloorpromasiin, tsimetidiin, doksorubitsiin, fluoksetiin, haloperidool, paroksetiin, kinidiin, ranitidiin, ritonaviir, sertraliin ja terbinafiin).

### Kortikosteroidid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos kortikosteroididega.

### Serotoninergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d)

Pärast samaaegset kasutamist 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega ja teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas SSRI-d ja SNRI-d) on esinenud serotoniinisündroomi.

### Muud ravimid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos valuvaigistite, oksendamis- ja iiveldamisvastaste ainete, spasmolüütikumide ja antikolinergiliste ravimitega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Palonosetrooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbitavuse kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 5.3). Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel naistel kogemused puuduvad. Seetõttu ei tohi palonosetrooni rasedatel kasutada, kui arst ei pea seda tingimata vajalikuks.

### Imetamine

Kuna palonosetrooni eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks katkestada.

### Fertiilsus

Palonosetrooni toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna palonosetroon võib põhjustada peeringlust, unisust või väsimust, tuleb patsiente autojuhtimise või masinate käsitlemise suhtes hoiatada.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel annusega 250 mikrogrammi (kokku 633 patsienti) olid kõige sagedamini täheldatud vähemalt võimalikult palonosetrooniga seotud kõrvaltoimed peavalu (9%) ja kõhukinnisus (5%).

Kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi võimalikult või tõenäoliselt palonosetrooniga seotud kõrvaltoimeid. Need liigitati sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) või aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) esinevateks. Turuletulekujärgselt on teatatud väga harva ( $< 1/10\,000$ ) esinevatest kõrvaltoimetest. Igas esinemissageduse grüpis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sageli esinevad kõrvaltoimed (≥1/100 kuni &lt;1/10)</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (≥1/1000 kuni &lt;1/100)</b>	<b>Väga harva esinevad kõrvaltoimed (&lt;1/10 000)<sup>o</sup></b>
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, anafülaksia, anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid ja šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkaleemia, ainevahetushäired, hüpokaltseemia, hüpokaleemia, anoreksia, hüperglükeemia, söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Ärevus, eufooria	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Unisus, unetus, paresteesia, hüpersomnia, perifeerne sensoorne neuropaatia	
Silma kahjustused		Silma ärritus, amblüopia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Liikumisel tekkiv iiveldus, tinnitus	
Südame häired		Tahhükardia, bradükardia, ekstrasüstolid, südamelihase isheemia, siinustahhükardia, siinusrütmia, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon, veenide värvuse muutumine, veenilaiendid	
Respiratoorsed, rindkere ja, mediastiinumi häired		Luksumine	
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, kõhulahtisus	Düspepsia, kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, kõhupuhitus	
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit, sügelev lööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired		Kusepeetus, glükosuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Astenia, palavik, väsimus, kuumatunne, gripitaoline haigus	Süstekoha reaktsioon*

Uuringud		Transaminaaside aktiivsuse tõus, EKG-l QT-intervalli pikenemine	
----------	--	---	--

° Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal.

\* Hõlmab järgmisi: põletustunne, induratsioon, ebamugavustunne ja valu.

### Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt või tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi korral manustati 402 patsiendile palonosetrooni ühekordne annus (3, 10 või 20 mikrogrammi/kg). Palonosetrooni kasutamisel teatati järgmistest sageli või aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest, millest ühtki ei esinenud sagedusega >1%.

Organsüsteemi klass	Sageli esinevad kõrvaltoimed (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (≥1/1000 kuni <1/100)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, düskineesia
Südame häired		EKG-l QT-intervalli pikenemine, juhteteede häire, siinustahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, düspnoe, ninaverejooks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit, kihelus, nahahäire, nõgestõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, valu infusioonikohal, reaktsioon infusioonikohal, valu

Kõrvaltoimeid hinnati lastel, kellele manustati palonosetrooni kuni 4 keemiaravi tsükli jooksul.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### **Sümptomid**

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kliinilistes uuringutes on kasutatud kuni 6 mg annuseid. Suurima annusega rühmas täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sama kui teiste annustega rühmades ning annusest sõltuvaid ilminguid ei täheldatud.

### **Ravi**

Ferant'iga üleannustamise korral, mis on küll ebatõenäoline, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Dialüüsi ei ole uuritud, kuid suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs Ferant'i üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

### Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT<sub>3</sub>) antagonistid, ATC-kood: A04AA05

Palonosetron on selektiivne kõrge afiinsusega 5HT<sub>3</sub> retseptori antagonist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus kokku osales 1132 patsienti, kes said mõõdukalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatiini, tsüklofosfamiidi  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiini  $>25$  mg/m<sup>2</sup>, võrreldi palonosetroni 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetroniga 32 mg (poolväärtusaeg 4 tundi) või dolasetroniga 100 mg (poolväärtusaeg 7,3 tundi), mida manustati intravenoosselt 1. päeval ilma deksametasoonita.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus osales kokku 667 patsienti, kes said tugevalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiidi  $> 1500$  mg/m<sup>2</sup> ja dakarbasiini, võrreldi palonosetroni 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetroniga 32 mg, mida manustati intravenoosselt 1. päeval. 67%-le patsientidest manustati profülaktiliselt enne keemiaravi deksametasooni.

Nende kesksete uuringute eesmärk ei olnud uurida palonosetroni efektiivsust hiljem algava iivelduse ja oksendamise korral. Oksendamisvastast toimet jälgiti 0...24 tunni, 24...120 tunni ja 0...120 tunni jooksul. Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringute ja tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringu tulemused on kokku võetud järgmistes tabelites.

Palonosetron ei olnud mõõdukalt ega tugevalt oksendamist põhjustava ravi korral oksendamise ägedas faasis võrreldavatest ainetest halvem.

Kuigi kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ole tõendatud palonosetroni võrreldavat efektiivsust mitmes tsükliis, osalesid kolmes 3. faasi uuringus osalenud 875 patsienti ka neile järgnenud avatud ohutuseuuringus ja neid raviti 750 mikrogrammi palonosetroniga veel kuni 9 keemiaravi tsükli jooksul. Kõigi tsükliite jooksul säilitati üldine ohutus.

**Tabel 1: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetroni kasutamisega**

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 189)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0...24 tundi	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24...120 tundi	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0...120 tundi	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Täielik kontroll (täielik ravivastus ja vaid kerge iiveldus)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	76,2	65,4	10,8	NS
24...120 tundi	66,7	50,3	16,4	0,001
0...120 tundi	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	60,3	56,8	3,5	NS
24...120 tundi	51,9	39,5	12,4	NS
0...120 tundi	45,0	36,2	8,8	NS

NS - mitteoluline

<sup>a</sup> Kohort, keda kavatseti ravida

<sup>b</sup> Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetroni mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

<sup>c</sup> Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$

**Tabel 2: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes dolasetrooni kasutamisega**

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 189)	Dolasetron 100 milligrammi (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0...24 tundi	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24...120 tundi	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0...120 tundi	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Täielik kontroll (täielik ravivastus ja vaid kerge iiveldus)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	57,1	47,6	9,5	NS
24...120 tundi	48,1	36,1	12,0	0,018
0...120 tundi	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	48,7	41,4	7,3	NS
24...120 tundi	41,8	26,2	15,6	0,001
0...120 tundi	33,9	22,5	11,4	0,014

NS - mitteoluline

<sup>a</sup> Kohort, keda kavatseti ravida

<sup>b</sup> Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetrooni mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

<sup>c</sup> Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$

**Tabel 3: Tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega**

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 223)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0...24 tundi	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24...120 tundi	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0...120 tundi	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	56,5	51,6	4,9	NS
24...120 tundi	40,8	35,3	5,5	NS
0...120 tundi	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>				<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>
0...24 tundi	53,8	49,3	4,5	NS
24...120 tundi	35,4	32,1	3,3	NS
0...120 tundi	33,6	32,1	1,5	NS

NS - mitteoluline

<sup>a</sup> Kohort, keda kavatseti ravida

<sup>b</sup> Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetrooni mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

<sup>c</sup> Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$

Palonosetrooni toime vererõhule, südame löögisagedusele ja EKG parameetritele, kaasa arvatud QTc, olid keemiaravi põhjustatud iivelduse ja oksendamise kliinilistes uuringutes võrreldavad ondansetrooni ja dolasetrooni toimega. Mittekliinilistes uuringutes on palonosetroonil võime blokeerida ventrikulaarse de-ja repolarisatsiooni puhul ioonikanaleid ja pikendada aktsiooni potentsiaali kestust.

Palonosetrooni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmadega, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) uuringus täiskasvanud meeste ja naistega. Eesmärk oli hinnata ühekordsetes i.v. annustes 0,25, 0,75 või 2,25 mg manustatud palonosetrooni toimet EKG-le 221 tervel uuringus osalejal. Uuring ei näidanud toimet QT/QTc-intervalli ega muu EKG-intervalli kestusele annustel kuni 2,25 mg. Kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisagedusele, atrioventrikulaarsele (AV) ülejuhtele ja südame repolarisatsioonile ei esinenud.

### Lapsed

#### Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 3 µg/kg ja 10 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 72 patsienti järgmistest vanuserühmadest: >28 päeva kuni 23 kuud (12 patsienti), 2 kuni 11 aastat (31 patsienti) ja 12 kuni 17 aastat (29 patsienti), kellele manustati tugevalt või mõõdukalt oksendamist esile kutsuvat keemiaravi. Ohutusprobleeme kummagi annustaseme puhul ei tõstatatud. Esmane efektiivsusnäitaja oli täieliku ravivastusega (määratletud oksendamisjuhtude puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajana) patsientide arv esimese 24 tunni jooksul alates keemiaravi manustamise alustamisest. Efektiivsus palonosetrooni 10 µg/kg manustamise järel võrreldes palonosetrooniga 3 µg/kg oli vastavalt 54,1% ja 37,1%.

Palonosetrooni efektiivsust keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks vähiga lastel tõestati teises mittehalmemuse keskses uuringus, milles võrreldi palonosetrooni ühekordse intravenoosse infusiooni kasutamist i.v. ondansetrooni raviskeemiga. Palonosetrooniga 10 µg/kg (maksimaalselt 0,75 mg), palonosetrooniga 20 µg/kg (maksimaalselt 1,5 mg) või ondansetrooniga (3 x 0,15 mg/kg, maksimaalne koguannus 32 mg) raviti 30 minutit enne emetogeense keemiaravi alustamist 1. tsüklis kokku 493 last vanuses 64 päeva kuni 16,9 aastat, kes said mõõdukalt (69,2%) või tugevalt (30,8%) emetogeenset keemiaravi. Kõikides ravirühmades kokku oli enamik patsiente (78,5%) varem keemiaravi saanud. Manustatud emetogeensed keemiaravid sisaldasid doksorubitsiini, tsüklofosfamiidi (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamiidi, tsisplatiini, daktinomütsiini, karboplatiini ja daunorubitsiini. 55% patsientidest said koos keemiaraviga adjuvantravina kortikosteroidide, sealhulgas deksametasooni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus ägedas faasis keemiaravi esimeses tsüklis, mida määratleti oksendamise ja öökimise puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajana esimese 24 tunni jooksul pärast keemiaravi algust. Efektiivsus põhines intravenoosse palonosetrooni mittehalmemuse tõestamisel võrreldes intravenoosse ondansetrooniga. Mittehalmemuse kriteeriumid olid täidetud, kui intravenoosse palonosetrooni ja intravenoosse ondansetrooni kasutamisel esinenud täielike ravivastuste sageduste vahe 97,5% usaldusintervalli alumine piir oli suurem kui -15%. Palonosetrooni 10 µg/kg, 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmades oli täieliku ravivastusega (CR<sub>0-24h</sub>) patsientide osakaal 54,2%, 59,4% ja 58,6%. Kuna palonosetrooni 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmade CR<sub>0-24h</sub> vahe 97,5% usaldusintervall (kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli test) oli [-11,7%, 12,4%], tõestati 20 µg/kg palonosetrooni annuse mittehalmemust ondansetroonist.

Kuigi see uuring tõestas, et lapsed vajavad keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks suuremat palonosetrooni annust kui täiskasvanud, vastab nende ohutusprofiil täiskasvanutel kindlaksmääratud profiilile (vt lõik 4.8). Farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

#### Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Lastega viidi läbi kaks uuringut. Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 1 µg/kg ja 3 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 150 patsienti järgmistest vanuserühmadest: >28 päeva kuni 23 kuud (7 patsienti), 2 kuni 11 aastat (96 patsienti) ja 12 kuni 16 aastat (47 patsienti), kellele tehti plaaniline operatsioon. Ohutusprobleeme kummaski ravirühmas ei tõstatatud. Oksendamiseta patsientide osakaal 0...72 tunni vältel pärast operatsiooni oli pärast 1 µg/kg või 3 µg/kg palonosetrooni manustamist sarnane (88% vs 84%).

Teine uuring lastega oli mitmekeskuseline topeltpime, topeltimiteeritud, randomiseeritud, paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühmaga üheannuselise mittehalmemuse uuring, milles võrreldi i.v. palonosetrooni (1 µg/kg, maksimaalselt 0,075 mg) i.v. ondansetrooniga. Kokku osales 670 kirurgilist last vanuses 30 päeva kuni 16,9 aastat. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, täielik ravivastus (oksendamine ja öökimine puudusid ja oksendamisvastast päästvat ravimit ei kasutatud) esimese 24 tunni jooksul pärast operatsiooni, saavutati 78,2% patsientidest palonosetrooni rühmas ja



82,7%-l ondansetrooni rühmas. Võttes arvesse eelnevalt kehtestatud mittehalvemusvaru -10%, oli esmase tulemusnäitaja, täielike ravivastuste vahe, kihiga kohandatud Manteli-Haenzeli statistiline mittehalvemuse usaldusintervall [-10,5, 1,7%], seega mittehalvemust ei tõestatud. Kummaski ravirühmas uusi ohutusprobleeme ei tõstatatud. Teavet kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Intravenoosse manustamise järgsele plasma kontsentratsioonide algsele langusele järgneb aeglane elimineerumine kehast keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Keskmise maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-\infty}$ ) on tervetel isikutel ja vähihaigetel üldiselt annusega proportsionaalsed annusevahemikus 0,3...90 µg/kg. Pärast 0,25 mg palonosetrooni intravenooset manustamist üks kord ööpäevas üle päeva 3 annusena 11 munandivähiga patsiendile suurenes plasmakontsentratsioon keskmiselt ( $\pm$  standardhälve) 1. päevast 5. päevani  $42 \pm 34\%$ . Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul 12 tervele uuringus osalejale suurenes palonosetrooni plasmakontsentratsioon 1. päevast 3. päevani  $110 \pm 45\%$ .

Farmakokineetilise modelleerimise tulemusena oli palonosetrooni 0,25 mg intravenoosel manustamisel üks kord ööpäevas 3 järjestikusel päeval üldine ekspositsioon ( $AUC_{0-\infty}$ ) samasugune kui ühekordse intravenoosse annuse 0,75 mg puhul, kuigi ühekordse annuse 0,75 mg  $C_{max}$  oli suurem.

### Jaotumine

Soovituslikus annuses palonosetroon jaotub kehas laialdaselt jaotusruumalaga ligikaudu 6,9...7,9 l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroonist seondub plasma proteiinidega.

### Biotransformatsioon

Palonosetroonil on kaks elimineerumisteed – ligikaudu 40% elimineerub neerude kaudu ja ligikaudu 50% metaboliseerub kaheks primaarseks metaboliidiks, millel on vähem kui 1% palonosetrooni 5HT<sub>3</sub> retseptori antagonistide toimest. *In vitro* metabolismiuuringud on näidanud, et palonosetrooni metabolismis osalevad CYP2D6 ja vähemal määral isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. CYP2D6 substraatide halbade ja ulatuslike metaboliseerijate kliinilise farmakokineetika parameetrid ei ole aga oluliselt erinevad. Palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

### Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset annust 10 mikrogrammi/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetrooni väljus ligikaudu 80% annusest 144 tunni jooksul uriiniga, kusjuures palonosetroon kui toimeaine muutumatul kujul moodustas ligikaudu 40% manustatud annusest. Pärast ühekordse intravenoosse booluse manustamist tervetele isikutele oli palonosetrooni kliirens kogu kehas  $173 \pm 73$  ml/min ja neerukliirens  $53 \pm 29$  ml/min. Madala kogu keha kliirensi ja suure jaotusruumala tõttu oli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 40 tundi. Kümnel protsendil patsientidest on eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg üle 100 tunni.

### Farmakokineetika eripopulatsioonides

#### *Eakad*

Vanus palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

#### *Sugu*

Sugu palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Soost tulenevalt ei ole vaja annust korrigeerida.

#### *Lapsed*

Farmakokineetilised andmed ühekordses annuses i.v. palonosetrooni kasutamise kohta saadi vähiga laste alarühmast (n = 280), kellele manustati 10 µg/kg või 20 µg/kg. Annuse suurendamisel tasemelt 10 µg/kg tasemeni 20 µg/kg täheldati keskmise AUC annusega proportsionaalset suurenemist. Pärast palonosetrooni ühekordset intravenooset infusiooni 20 µg/kg olid maksimaalsed

plasmakontsentratsioonid ( $C_T$ ) pärast 15-minutilise infusiooni lõppu kõikides vanuserühmades suuresti varieeruvad ja kaldusid olema patsientidel vanuses <6 aastat väiksemad kui vanematel lastel. Mediaanne poolväärtusaeg oli vanuserühmades üldiselt 29,5 tundi ja oli vanuserühmiti varieeruv vahemikus ligikaudu 20 kuni 30 tundi pärast 20 µg/kg manustamist. Kogu keha kliirens (l/h/kg) 12 kuni 17 aasta vanustel patsientidel sarnanes samale parameetrile täiskasvanud patsientidel. Jaotusmahus väljendatuna l/kg kohta erinevusi ei täheldatud.

**Tabel 4. Farmakokineetilised parameetrid vähiga lastel pärast palonosetrooni intravenooset infusiooni 20 µg/kg 15 minuti jooksul ja vähiga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati palonosetrooni 3 ja 10 µg/kg intravenoosse boolusannusena.**

	Vähiga lapsed <sup>a</sup>				Vähiga täiskasvanud patsiendid <sup>b</sup>	
	<2 a	2 kuni <6 a	6 kuni <12 a	12 kuni <17 a	3 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t <sub>1/2</sub> , tundi	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
Kliirens <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Jaotusruumala <sup>c, d</sup> , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

<sup>a</sup> Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud geomeetrilise keskmisena (CV), välja arvatud t<sub>1/2</sub>, millel on mediaansed väärtused.

<sup>b</sup> Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud aritmeetrilise keskmisena (SD).

<sup>c</sup> Lastel on kliirens ja jaotusruumala kehakaalu suhtes kohandatud ja arvatud 10 µg/kg ja 20 µg/kg annuserühmade kohta kokku. Täiskasvanute erinevad annusetasemed on märgitud veeru päises.

<sup>d</sup> Vähiga laste kohta on esitatud V<sub>ss</sub> ja vähiga täiskasvanud patsientide kohta V<sub>z</sub>.

### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid oluliselt ei mõjuta. Raske neerukahjustus vähendab neerukliirensit, kuid kogu keha kliirens on neil patsientidel tervete isikutega sarnane. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt palonosetrooni kogu keha kliirensit võrreldes tervete isikutega. Kuigi raske maksakahjustusega patsientidel on palonosetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem ja süsteemi keskmine kokkupuude suurem, ei ole seetõttu vaja annust vähendada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonosetroon võib ainult väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonil osalevaid ionikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimise kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 4.6).

Palonosetroon ei ole mutageenne. Palonosetrooni manustamine suurtes annustes (iga annus ületas vähemalt 30-kordselt inimeste terapeutilise annuse) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete neoplasmade (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säs) s

ja nahakasvajate sagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Selle aluseks olevatest mehhanismidest ei saada täiesti aru, ent kuna kasutati suuri annuseid ja kuna palonosetron on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei loeta neid leide kliiniliselt asjakohasteks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumsitraat  
Sidrunhappe monohüdraat  
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)  
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast ampulli avamist tuleb lahust kasutada kohe ja kasutamata jäänud osa hävitada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

5 ml täitemahuga läbipaistvad klaasampullid.  
1, 5 ja 10 ampulli pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos street  
3011 Limassol  
Küpros

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

911416

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2021