

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palonosetron Sandoz, 250 mikrogrammi süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).

Lahuse iga 5 ml viaal sisaldab 250 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).

INN *Palonosetronum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanutele:

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral;
- iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

Ühe kuu vanustele ja vanematele lastele:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Palonosetron Sandoz't võib kasutada ainult enne keemiaravi manustamist. Ravimit peab manustama tervishoiutöötaja asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud

250 mikrogrammi palonosetroni manustatakse ühe intravenoosse boolusena ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist. Palonosetron Sandoz't tuleb süstida 30 sekundi vältel.

Palonosetron Sandoz'e 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 koguanus ei tohi ületada 1500 mikrogrammi) palonosetrooni, mis manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina alates ligikaudu 30 minutist enne keemiaravi algust.

Palonosetron Sandoz'e ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Andmed Palonosetron Sandoz'e 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

Intravenoosne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 palonosetrooni 750 mikrogrammi manustamisega on teatatud kahest rooja topistumisest tingitud kõhukinnisuse juhtumist, mis vajasis haiglaravi.

Palonosetron ei kutsunud ühegi testitud annusetaseme puhul esile QTc-intervalli kliiniliselt olulist pikenedamist. Tervete vabatahtlikega viidi läbi spetsiaalne põhjalik QT/QTc uuring kindlate andmete saamiseks palonosetrooni toime kohta QT/QTc-intervallile (vt lõik 5.1).

Kuid nagu teistegi 5-HT₃ antagonistide puhul, tuleb olla ettevaatlik palonosetrooni kasutamisel patsientidel, kellel QT-intervall on pikenenud või võib pikeneda. Need hoiatused puudutavad patsiente, kellel on endal või perekonnas esinenud QT-intervalli pikenedamist, elektrolüütide tasakaalu häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid või juhtehäireid, ning patsiente, kes kasutavad antiarütmikume või teisi QT-intervalli pikenedamist või elektrolüütide tasakaalu häireid põhjustavaid ravimeid. Hüpokaleemia ja hüpomagneemia tuleb enne 5-HT₃-antagonisti manustamist korrigeerida.

5-HT₃ antagonistide kasutamisel kas ainsa ravimina või kombineeritult teiste serotoniinergiliste ravimitega (sealhulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI)) on esinenud serotoniinisündroomi. Patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida serotoniinisündroomi sarnaste sümptomite suhtes.

Palonosetron Sandoz't ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ega raviks keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud seoses keemiaravi järgmise manustamisega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viali kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palonosetrooni metaboliseerib põhiliselt isoensüüm CYP2D6, vähemal määral ka isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. *In vitro* uuringutele tuginedes võib öelda, et palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüümi kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Keemiaravi ained

Palonosetroon ei inhibeerinud kliinilistes uuringutes viie testitud keemiaraviaine (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsütarabiin, doksorubitsiin ja mitomütsiin C) kasvavastast 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.

Serotonergilised ravimid (nt SSRId ja SNRId)

Pärast samaaegset kasutamist 5-HT₃ antagonistidega ja teiste serotonergiliste ravimitega (sealhulgas SSRId ja SNRId) on esinenud serotoniinisündroomi.

Muud ravimid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Palonosetrooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või 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 lõpetada.

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, tuleks patsiente autojuhtimise või masinate käsitlemise suhtes hoiatada.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi võimalikult või tõenäoliselt palonosetroomiga seotud kõrvaltoimeid. Need liigitati sagedasteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt esinevateks ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Turuletulekujärgselt teatati väga harvadest ($< 1/10\ 000$) kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Väga harv ($< 1/10\ 000$)
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		Silmade ärritus, amblüopia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Sõidu ajal tekkiv iiveldus, tinnitus	
Südame häired		Tahhükardia, bradükardia, ekstrasüstolid, südamelihase isheemia, siinustahhükardia, siinusrütmi, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon, veenide värvuse muutumine, veeni laienemine	
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	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired		Kusepeetus, glükosuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, palavik, väsimus, kuumatunne, gripitaoline haigus	Reaktsioon süstekohas*

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Väga harv (<1/10 000)
Uuringud		Transaminaaside taseme tõus, EKG-l QT-intervalli pikenemine	

° Turuletulekujärgne kogemus

* Hõlmab järgmisi: põletustunne, kõvenemine, 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 sagedatest või aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest, millest ükski ei esinenud sagedusega >1%.

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, düskineesia
Südame häired		Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, juhtehäire, siinustahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, düspnoe, ninaverejooks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit, kihelus, nahakahjustus, nõgestõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Püreeksia, valu infusioonikohal, reaktsioon infusioonikohal, valu

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel on kasutatud kuni 6 mg annuseid. Suurima annusega rühmas täheldatud kõrvaltoimete sagedus oli samaväärne teiste annustega rühmadega ning annusest sõltuvaid ilminguid ei täheldatud. Palonosetrooni üleannustamise korral, mis on küll ebatõenäoline, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Dialüüsi ei ole uuritud, kuid suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs palonosetrooni üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5HT₃) antagonistid, ATC-kood: A04AA05.

Palonosetron on selektiivne kõrge afiinsusega 5HT₃ retseptori antagonist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud kokku 1132 patsienti said mõõdukalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini ≤ 50 mg/m², karboplatiini, tsüklofosfamiidi ≤ 1500 mg/m² ja doksorubitsiini > 25 mg/m²; võrreldi palonosetrooni annuseid 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetroniga annuses 32 mg (poolväärtusaeg 4 tundi) või dolasetroniga annuses 100 mg (poolväärtusaeg 7,3 tundi), mida manustati intravenoosselt 1. päeval ilma deksametasoonita.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud 667 patsienti said tugevalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini ≥ 60 mg/m², tsüklofosfamiidi > 1500 mg/m² ja dakarbasiini; palonosetrooni annuseid 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi võrreldi ondansetroniga annuses 32 mg, mida manustati intravenoosselt 1. päeval. 67%-le patsientidest manustati profülaktiliselt enne keemiaravi deksametasooni.

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

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

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole tõendatud palonosetrooni võrreldavat efektiivsust mitmes tsükliks, osalesid kolmes 3. faasi uuringus osalenud 875 patsienti ka neile järgnenud avatud ohutuseuuringus ja neid raviti palonosetrooni annusega 750 mikrogrammi veel kuni 9 keemiaravi tsükli jooksul. Kõigi tsükelite jooksul säilitati üldine ohutus.

Tabel 1. Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 189)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)			97,5 % usaldusvahemik^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%]
Täielik kontroll (täielik ravivastus ja vaid kerge iiveldus)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	76,2	65,4	10,8	Mitteoluline
24...120 tundi	66,7	50,3	16,4	0,001
0...120 tundi	63,0	44,9	18,1	0,001
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	60,3	56,8	3,5	Mitteoluline
24...120 tundi	51,9	39,5	12,4	Mitteoluline
0...120 tundi	45,0	36,2	8,8	Mitteoluline

a Ravikavatsuslik kohort.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalmemust. Palonosetrooni mittehalmemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c Hii-ruut-test. Olulisuse tase $\alpha=0,05$.

Tabel 2. Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes dolasetrooni kasutamisega

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 185)	Dolasetron 100 milligrammi (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)			97,5 % usaldusvahemik^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%]
Täielik kontroll (täielik ravivastus ja vaid kerge iiveldus)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	57,1	47,6	9,5	Mitteoluline
24...120 tundi	48,1	36,1	12,0	0,018
0...120 tundi	41,8	30,9	10,9	0,027
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	48,7	41,4	7,3	Mitteoluline
24...120 tundi	41,8	26,2	15,6	0,001
0...120 tundi	33,9	22,5	11,4	0,014

a Ravikavatsuslik kohort.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalmemust. Palonosetrooni mittehalmemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c Hii-ruut-test. Olulisuse tase $\alpha=0,05$.

Tabel 3. Tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega

	Palonosetron 250 mikrogrammi (n= 223)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Täielik ravivastus (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)			97,5 % usaldusvahemik^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%]
Täielik kontroll (täielik ravivastus ja vaid kerge iiveldus)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	56,5	51,6	4,9	Mitteoluline
24...120 tundi	40,8	35,3	5,5	Mitteoluline
0...120 tundi	37,7	29,0	8,7	Mitteoluline
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)			p-väärtus^c	
0...24 tundi	53,8	49,3	4,5	Mitteoluline
24...120 tundi	35,4	32,1	3,3	Mitteoluline
0...120 tundi	33,6	32,1	1,5	Mitteoluline

a Ravikavatsuslik kohort.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalemust. Palonosetrooni mittehalemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c 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 dolasetroni toimega. Mittekliinilistes uuringutes on palonosetronil võime blokeerida ventrikulaarse de- ja repolarisatsiooni puhul ioonikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali 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 kuni annuseni 2,25 mg. Kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisagedusele, atrioventrikulaarses (AV) juhtele ja südame repolarisatsioonile ei esinenud.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamine

Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 3 mikrogrammi/kg ja 10 mikrogrammi/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 oksendust esile kutsuvat keemiaravi. Ohutusprobleeme kummagi annusetaseme puhul ei tõstatatud. Esmane efektiivsusnäitaja oli täieliku ravivastusega (CR, määratletud oksendamisuhtude puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajate arv esimese 24 tunni jooksul alates keemiaravi manustamise alustamisest. Efektiivsus palonosetrooni 10 mikrogrammi/kg manustamise järel võrreldes palonosetroniga 3 mikrogrammi/kg oli vastavalt 54,1% ja 37,1%.

Palonosetrooni efektiivsust keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks vähihaigetel lastel tõestati teises mittehalemuse keskses uuringus, milles võrreldi palonosetrooni ühekordse intravenoosse infusiooni kasutamist i.v. ondansetrooni raviskeemiga. Palonosetroniga 10 mikrogrammi/kg (maksimaalselt 0,75 mg), palonosetroniga 20 mikrogrammi/kg (maksimaalselt 1,5 mg) või ondansetroniga (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 doksorubiitsiini, tsüklofosfamiidi (<1500 mg/m²), ifosfamiidi, tsisplatiini, daktinomütsiini, karboplatiini ja daunorubiitsiini. 55% patsientidest said koos keemiaraviga adjuvantravina kortikosteroide, sealhulgas deksametasooni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus ägedas faasis keemiaravi esimeses tsükli, mida määratleti oksendamise ja öökimise puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajena 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 mikrogrammi/kg, 20 mikrogrammi/kg ja ondansetrooni rühmades oli täieliku ravivastusega (CR_{0-24h}) patsientide osakaal 54,2%, 59,4% ja 58,6%. Kuna palonosetrooni 20 mikrogrammi/kg ja ondansetrooni rühmade CR_{0-24h} vahe 97,5% usaldusintervall (kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli test) oli [-11,7%; 12,4%], tõestati 20 mikrogrammi/kg palonosetrooni annuse mittehalmemust võrreldes ondansetrooniga.

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 mikrogramm/kg ja 3 mikrogrammi/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 mikrogramm/kg või 3 mikrogrammi/kg palonosetrooni manustamist sarnane (88% vs. 84%).

Teine uuring lastega oli mitmekeskuseline topeltpime, topeltimiteeritud, randomiseeritud, paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühmaga üheannuseline mittehalmemuse uuring, milles võrreldi i.v. palonosetrooni (1 mikrogramm/kg, maksimaalselt 0,075 mg) i.v. ondansetrooniga. Osales kokku 670 kirurgilist last vanuses 30 päeva kuni 16,9 aastat. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, täielik ravivastus (*complete response*, CR: oksendamine ja öökimine puudusid ja oksendamistvastast 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 mittehalmemusvaru -10%, oli esmase tulemusnäitaja, täielike ravivastuste (CR) vahe, kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli statistiline mittehalmemuse usaldusintervall [-10,5; 1,7%], seega mittehalmemust ei tõestatud. Kummaski ravirühmas uusi ohutusprobleeme ei tõstatatud.

Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Intravenoosse manustamise järgsele plasma kontsentratsioonide algele langusele järgneb aeglane eritumine kehast keskmise eritumise poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Keskmise maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-∞}) on tervetel isikutel ja vähihaigetel üldiselt annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 0,3...90 mikrogrammi/kg.

Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas üle päeva 3 annusena 11 munandivähiga patsiendile suurenes plasmakontsentratsioon keskmiselt (± standardhälve) 1. päevast 5. päevani 42 ± 34%. Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas 3 päeva jooksul 12 tervele uuringus osalejale suurenes palonosetrooni plasmakontsentratsioon 1. päevast 3. päevani 110 ± 45%.

Farmakokineetilise modelleerimise tulemusena oli palonosetrooni 0,25 mg intravenoosel manustamisel üks kord päevas 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

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

Biotransformatsioon

Palonosetroonil on kaks eritumisteed – ligikaudu 40% eritub neerude kaudu ja ligikaudu 50% metaboliseerub kaheks primaarseks metaboliidiks, millel on vähem kui 1% palonosetrooni 5HT3 retseptori antagonisti 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 [14 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 ± 73 ml/min ja neerukliirens 53 ± 29 ml/min. Madala kogu keha kliirensi ja suure jaotusruumala tõttu oli eritumise poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 40 tundi. Kümnel protsendil patsientidest on eritumise keskmine poolväärtusaeg üle 100 tunni.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

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 vähihaigete laste alarühmast (n= 280), kellele manustati 10 mikrogrammi/kg või 20 mikrogrammi/kg. Annuse suurendamisel tasemelt 10 mikrogrammi/kg tasemeni 20 mikrogrammi/kg täheldati keskmise AUC annusega proportsionaalset suurenemist. Pärast palonosetrooni ühekordset intravenooset infusiooni 20 mikrogrammi/kg olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (CT) pärast 15-minutilise infusiooni lõppu kõikides vanuserühmades suuresti varieeruvad ja kaldusid olema patsientidel vanuses <6 aastat väiksemad kui vanematel lastel. Poolväärtusaja mediaan oli vanuserühmades üldiselt 29,5 tundi ja oli vanuserühmiti varieeruv vahemikus ligikaudu 20 kuni 30 tundi pärast 20 mikrogrammi/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 vähihaigetel lastel pärast palonosetrooni intravenooset infusiooni 20 mikrogrammi/kg 15 minuti jooksul ja vähiga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati palonosetrooni 3 ja 10 mikrogrammi/kg intravenoosse boolusannusena.

	Vähihaiged lapsed ^a				Vähihaiged täiskasvanud ^b	
	<2 a	2 kuni <6 a	6 kuni <12 a	12 kuni <17 a	3,0 mikrogrammi/kg	10 mikrogrammi/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·mikrogrammi/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} , 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 ^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)
Jaotusmaht ^{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 Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud geomeetrilise keskmisena (CV), välja arvatud t_{1/2}, millel on mediaansed väärtused.

^b Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud aritmeetilise keskmisena (SD)

^c Lastel on kliirens ja jaotusmaht kehakaalu suhtes kohandatud ja arvatud 10 mikrogrammi/kg ja 20 mikrogrammi/kg annuserühmade kohta kokku. Täiskasvanute erinevad annusetasemed on märgitud veeru päises.

^d Vähihaigete laste kohta on esitatud V_{ss} ja vähihaigete täiskasvanud patsientide kohta V_z.

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 inimeste annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

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

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbitavuse 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 säsis) ja nahakasvajate sagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Selle aluseks olevatest mehhanismidest ei saada täiesti aru, ent kuna kasutati suuri annuseid ja kuna Palonosetron Sandoz on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei loeta neid leide kliiniliselt asjakohasteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Dinaatriumedetaat
Naatriumtsitraat
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3. Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast viaali avamist tuleb preparaat koheselt kasutada ning kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal kummikorgiga ja alumiiniumkattega.

Saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2, 3 või 5 viaali, ja haigla pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali.

Iga viaal sisaldab 5 ml lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Säilitamise eritingimused

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kogu kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

932517

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 07.02.2017.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

vebruar 2017

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>