

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Palonosetron Fresenius Kabi 250 microgram, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 250 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 0,2 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire, incolore, exempte de particules visibles.

pH = 4,7 - 5,3

Osmolalité = 270 – 330 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Palonosetron Fresenius Kabi est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes,
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Palonosetron Fresenius Kabi est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes,
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Palonosetron Fresenius Kabi ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie. Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous surveillance médicale appropriée.

Posologie

Adultes

250 microgrammes de palonosétron en administration unique sous forme de bolus intraveineux 30 minutes environ avant le début de la chimiothérapie. Palonosetron Fresenius Kabi doit être administré en 30 secondes.

Dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante, la co-administration d'un corticoïde avant la chimiothérapie peut améliorer l'efficacité de Palonosétron Fresenius Kabi.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) :

20 microgrammes/kg (la dose totale maximale ne peut pas dépasser 1 500 microgrammes) de palonosétron en administration unique sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes commençant environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

La sécurité et l'efficacité de palonosétron chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les données concernant l'utilisation de palonosétron dans la prévention des nausées et vomissements chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme le palonosétron peut augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration de palonosétron. Deux cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de 750 microgrammes de palonosétron.

Quelle que soit la posologie étudiée, le palonosétron n'a pas entraîné d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc. Une étude approfondie spécifique de l'intervalle QT/QTc a été menée chez des volontaires sains pour obtenir des données définitives démontrant l'effet du palonosétron sur l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 5.1).

Cependant, comme pour d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation de palonosétron chez des patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont notamment des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les déséquilibres électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies, les troubles de la conduction et l'administration d'antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

Palonosetron Fresenius Kabi ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement des nausées et vomissements au cours des jours suivants la chimiothérapie, si une autre chimiothérapie n'est pas prévue.

Ce médicament contient 4,55 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,23% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Sur la base des études *in vitro*, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur de l'isoenzyme du cytochrome P450 aux concentrations cliniques.

Agents anticancéreux

Dans les études précliniques, le palonosétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale des cinq agents anticancéreux testés (cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine et mitomycine C).

Métoclopramide

Dans une étude clinique, il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique significative entre une administration unique par voie intraveineuse de palonosétron et le métoclopramide à l'état d'équilibre par voie orale, qui est un inhibiteur du CYP2D6.

Inducteurs et inhibiteurs du CYP2D6

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'effet significatif sur la clairance du palonosétron en cas d'administration concomitante avec des inducteurs (dexaméthasone et rifampicine) et des inhibiteurs du CYP2D6 (incluant l'amiodarone, le célécoxib, la chlorpromazine, la cimetidine, la doxorubicine, la fluoxétine, l'halopéridol, la paroxétine, la quinidine, la ranitidine, le ritonavir, la sertraline ou la terbinafine).

Corticoïdes

Il n'a pas été observé d'effet indésirable en cas d'administration concomitante de palonosétron et de corticoïdes.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN).

Autres médicaments

L'administration concomitante de palonosétron et de médicaments analgésiques, antiémétiques/antinauséux, antispasmodiques et anticholinergiques a été bien tolérée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et foetal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Par conséquent, le palonosétron ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le médecin ne juge de sa nécessité absolue.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du palonosétron dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du palonosétron sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme le palonosétron peut provoquer des vertiges, de la somnolence ou une fatigue, les patients doivent être avertis s'ils doivent conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans les études cliniques menées chez des patients adultes à la dose de 250 microgrammes (633 patients au total), les réactions indésirables les plus fréquentes considérées comme ayant une relation au moins possible avec le palonosétron ont été des céphalées (9 %) et une constipation (5 %).

Dans les études cliniques, les effets indésirables (EI) ci-dessous ont été jugés comme ayant une relation possible ou probable avec le palonosétron. Ils ont été classés comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Des effets indésirables très rares ($< 1/10\ 000$) ont été notifiés après commercialisation.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	EI fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	EI peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	EI très rares^o ($< 1/10\ 000$)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, anaphylaxie, réactions et chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie, troubles métaboliques, hypocalcémie, hypokaliémie, anorexie, hyperglycémie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Anxiété, euphorie	
Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges	Somnolence, insomnie, paresthésies, hypersomnie, neuropathie sensitive périphérique	
Affections oculaires		Irritation oculaire, amblyopie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Cinétose, acouphènes	
Affections cardiaques		Tachycardie, bradycardie, extrasystoles, ischémie myocardique,	

		tachycardie sinusale, arythmie sinusale, extrasystoles supraventriculaires	
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension, coloration anormale des veines, turgescence veineuse	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	
Affections gastro- intestinales	Constipation Diarrhées	Dyspepsie, douleurs abdominales, gastralgies, sécheresse de la bouche, flatulences	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite allergique, éruption prurigineuse	
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, glycosurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, pyrexie, fatigue, sensation fiévreuse, syndrome grippal	Réaction au site d'injection*
Investigations		Élévation des transaminases, allongement de l'intervalle QT à l'ECG	

° Données recueillies après commercialisation

* Incluant : brûlure, induration, gêne et douleur

Population pédiatrique

Dans les études cliniques menées dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante, 402 patients ont reçu une dose unique de palonosétron (3, 10 ou 20 mcg/kg). Les effets indésirables fréquents et peu fréquents ci-dessous ont été rapportés avec le palonosétron, aucun n'ayant été observé avec une fréquence > 1 %.

Classe de système d'organe	EI fréquents ($\geq 1/100$, < 1/10)	EI peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses,

		dyskinésie
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG, troubles de la conduction, tachycardie sinusale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée, épistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite allergique, prurit, affections cutanées, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, douleur

Les effets indésirables ont été évalués chez des patients pédiatriques recevant le palonosétron pendant 4 cycles de chimiothérapie au maximum.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses allant jusqu'à 6 mg ont été utilisées lors des études cliniques menées chez des patients adultes. L'incidence d'effets indésirables dans le groupe recevant la dose la plus élevée a été comparable à celle observée dans les autres groupes de dose et aucun effet dose-réponse n'a été observé. Dans le cas peu probable d'un surdosage avec Palonosetron Fresenius Kabi, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Il n'a pas été réalisé d'études relatives à la dialyse ; cependant, étant donné le volume de distribution important, la dialyse risque de n'être d'aucune utilité en cas de surdosage avec Palonosetron Fresenius Kabi.

Population pédiatrique

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5HT₃), code ATC : A04AA05.

Le palonosétron est un antagoniste sélectif à haute affinité des récepteurs 5HT₃. Lors de deux études randomisées en double aveugle menées chez 1 132 patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, incluant cisplatine à ≤ 50 mg/m², carboplatine, cyclophosphamide à $\leq 1\ 500$ mg/m² et doxorubicine à > 25 mg/m², le palonosétron (250 microgrammes et 750 microgrammes) a été comparé à l'ondansétron 32 mg (demi-vie de 4 heures) ou dolasetron 100 mg (demi-vie de 7,3 heures) administré par voie intraveineuse le premier jour, sans dexaméthasone.

Lors d'une étude randomisée en double aveugle conduite sur 667 patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante incluant cisplatine à ≥ 60 mg/m², cyclophosphamide à $> 1\ 500$ mg/m² et dacarbazine, le palonosétron 250 microgrammes et 750 microgrammes a été comparé à l'ondansétron 32 mg administré par voie intraveineuse le premier jour. Un traitement prophylactique par la dexaméthasone a été administré avant la chimiothérapie chez 67 % des patients.

Les études pivots n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du palonosétron pour les nausées et les vomissements à apparition retardée. L'action antiémétique a été observée pendant 0-24 heures, 24-120 heures et 0-120 heures. Les résultats des études sur la chimiothérapie modérément émétisante et de l'étude sur la chimiothérapie hautement émétisante sont récapitulés dans les tableaux ci-dessous.

Dans les deux contextes, traitements modérément et hautement émétisante, le palonosétron n'a pas été inférieur aux comparateurs dans la phase aiguë des vomissements.

Bien que l'efficacité comparative du palonosétron lors de cycles multiples n'ait pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées, 875 patients inclus dans les trois essais de phase III ont continué de recevoir du palonosétron, à la dose de 750 microgrammes, dans le cadre d'un essai en ouvert visant à suivre la tolérance du produit, au maximum lors des 9 cycles supplémentaires de chimiothérapies. Le palonosétron a été bien toléré pendant tous les cycles.

Tableau 1 : Pourcentage de patients^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans les études de chimiothérapie modérément émétisante versus ondansétron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 189)	Ondansétron 32 milligrammes (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %^b
0 – 24 heures	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 heures	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 heures	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				Valeur p^c
0 – 24 heures	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 heures	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 heures	63,0	44,9	18,1	0,001
Absence de nausées (échelle de Likert)				Valeur p^c
0 – 24 heures	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 heures	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 heures	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohorte Intention de traiter.

^b L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi². Niveau de significativité à $\alpha=0,05$.

Tableau 2 : Pourcentage de patients^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans l'étude de chimiothérapie modérément émétisante versus dolasetron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 185)	Dolasétron 100 milligrammes (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %^b
0 – 24 heures	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 heures	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 heures	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				Valeur p^c
0 – 24 heures	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 heures	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 heures	41,8	30,9	10,9	0,027
Absence de nausées (échelle de Likert)				Valeur p^c
0 – 24 heures	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 heures	41,8	26,2	15,9	0,001
0 – 120 heures	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohorte Intention de traiter.

^b L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi². Niveau de significativité à $\alpha=0,05$.

Tableau 3 : Pourcentage de patients^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans l'étude de chimiothérapie fortement émétisante versus ondansétron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 223)	Ondansétron 32 milligrammes (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %^b
0 – 24 heures	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 heures	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 heures	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				Valeur p^c
0 – 24 heures	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 heures	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 heures	37,7	29,0	8,7	NS
Absence de nausées (échelle de Likert)				Valeur p^c

0 – 24 heures	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 heures	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 heures	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohorte Intention de traiter.

^b L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à –15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi₂. Niveau de significativité à $\alpha=0,05$.

L'effet du palonosétron sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres ECG, incluant l'intervalle QTc, a été comparable à celui de l'ondansétron et du dolasétron au cours des études cliniques des NVIC. Lors des études précliniques, le palonosétron peut inhiber les canaux ioniques impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action.

L'effet du palonosétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle versus placebo et comparateur actif (moxifloxacine) sur des groupes parallèles composés d'hommes et de femmes adultes. L'objectif était d'évaluer les effets du palonosétron sur les paramètres ECG lorsqu'il est administré par voie IV en doses uniques de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg chez 221 volontaires sains. L'étude a démontré l'absence d'effet du palonosétron à des doses allant jusqu'à 2,25 mg sur la durée de l'intervalle QT/QTc et sur tous les autres intervalles ECG. Aucune modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque, de la conduction auriculo-ventriculaire (AV) et de la repolarisation cardiaque n'a été observée.

Population pédiatrique

Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) :

La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 3 µg/kg et 10 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 72 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (12 patients), 2 à 11 ans (31 patients) et 12 à 17 ans (29 patients), recevant une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante. Aucun problème de tolérance n'a été observé, quelle que soit la dose. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) au cours des premières 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie. L'efficacité a été respectivement de 54,1 % et 37,1 % avec le palonosétron 10 µg/kg et 3 µg/kg.

L'efficacité du palonosétron pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer a été démontrée dans une seconde étude pivot de non-infériorité comparant une perfusion intraveineuse unique de palonosétron à un traitement par l'ondansétron IV. Au total, 493 enfants et adolescents âgés de 64 jours à 16,9 ans recevant une chimiothérapie modérément (69,2 %) ou hautement (30,8 %) émétisante ont été traités par le palonosétron 10 µg/kg (dose maximale : 0,75 mg), le palonosétron 20 µg/kg (dose maximale : 1,5 mg) ou l'ondansétron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante pendant le cycle 1. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients (78,5 %) avait reçu une chimiothérapie antérieure. Les chimiothérapies émétisantes administrées étaient : doxorubicine, cyclophosphamide (< 1 500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine et daunorubicine. Une corticothérapie adjuvante, dont la dexaméthasone, était administrée avec la chimiothérapie chez 55 % des patients. Le critère principal d'efficacité était la réponse complète dans la phase aiguë du premier cycle de chimiothérapie, définie par l'absence de vomissements, de haut-le-cœur et l'absence de recours à un médicament de secours au cours des premières 24 heures suivant le début de la chimiothérapie. L'efficacité était fondée sur la démonstration de la non-infériorité du palonosétron IV par rapport à l'ondansétron IV. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour la différence dans les taux de réponse complète pour le palonosétron IV moins l'ondansétron IV était

supérieure à -15 %. Les pourcentages de patients présentant une réponse complète pendant la période 0-24 heures (RC_{0-24h}) ont été de 54,2 %, 59,4 % et 58,6 % dans les groupes palonosétron 10 µg/kg, palonosétron 20 µg/kg et ondansétron. Puisque l'intervalle de confiance à 97,5 % (test de Mantel-Haenszel avec ajustement en fonction de la strate) de la différence dans les taux de RC_{0-24h} entre le palonosétron 20 µg/kg et l'ondansétron était [-11,7 % ; 12,4 %], la non-infériorité du palonosétron à la dose de 20 µg/kg par rapport à l'ondansétron a été démontrée.

Bien que cette étude ait montré que les patients pédiatriques ont besoin d'une dose de palonosétron plus élevée que les adultes pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, le profil de tolérance concorde avec celui qui a été établi chez les patients adultes (voir rubrique 4.8).

Les données pharmacocinétiques sont présentées à la rubrique 5.2.

Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) :

Deux études ont été menées chez des patients pédiatriques. La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 1 µg/kg et 3 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 150 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (7 patients), 2 à 11 ans (96 patients) et 12 à 16 ans (47 patients), devant subir une intervention chirurgicale programmée. Aucun problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement. Les pourcentages de patients exempts de vomissements pendant la période postopératoire de 0 à 72 heures ont été similaires avec le palonosétron 1 µg/kg ou 3 µg/kg (88 % versus 84 %).

La seconde étude chez des patients pédiatriques était une étude de non-infériorité à dose unique multicentrique, randomisée en double aveugle, à double placebo, en groupes parallèles, contrôlée contre comparateur actif, comparant le palonosétron par voie IV (1 µg/kg, dose maximale : 0,075 mg) à l'ondansétron par voie IV. Au total, 670 enfants et adolescents âgés de 30 jours à 16,9 ans ayant subi une intervention chirurgicale ont été inclus dans l'étude. Le critère principal d'efficacité, la réponse complète (RC : absence de vomissements et de haut-le-cœur et absence de recours à un médicament antiémétique de secours) au cours des premières 24 heures postopératoires a été atteint chez 78,2 % des patients du groupe palonosétron et 82,7 % des patients du groupe ondansétron. Étant donné la marge de non-infériorité prédéfinie de -10 %, l'intervalle de confiance de la non-infériorité statistique selon le test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la strate pour la différence dans le critère principal, c'est-à-dire la réponse complète (RC), était [-10,5 % ; 1,7 %] ; par conséquent, la non-infériorité n'a pas été démontrée. Aucun nouveau problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement.

Se reporter à la rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse, la diminution initiale des concentrations plasmatiques est suivie d'une élimination corporelle lente, avec une demi-vie d'élimination terminale de 40 heures environ. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ($ASC_{0-\infty}$) sont généralement dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 0,3-90 µg/kg chez les sujets sains et chez les patients cancéreux.

Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron tous les deux jours pour un total de trois doses chez 11 patients présentant un cancer testiculaire, l'augmentation moyenne ($\pm$ ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 5 a été de 42 ± 34 %. Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron une fois par jour pendant trois jours chez 12 volontaires sains, l'augmentation moyenne ($\pm$ ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 3 a été de 110 ± 45 %.

Les simulations pharmacocinétiques indiquent qu'après administration de 0,25 mg de palonosétron intraveineux une fois par jour pendant trois jours consécutifs, l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable à celle d'une dose intraveineuse unique de 0,75 mg, bien que la C_{max} d'une dose unique de 0,75 mg soit plus élevée.

Distribution

A la dose recommandée, le palonosétron est largement distribué dans l'organisme, avec un volume de distribution d'environ 6,9 à 7,9 l/kg. Environ 62 % du palonosétron sont liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le palonosétron est éliminé par deux voies : environ 40 % sont éliminés par le rein et environ 50 % sont métabolisés pour former deux métabolites principaux qui ont moins de 1 % de l'activité antagoniste du récepteur 5HT₃ du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que les isoenzymes CYP2D6 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP1A2, sont impliquées dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6. Aux concentrations cliniques, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination

Après une dose intraveineuse unique de 10 microgrammes/kg de [¹⁴C]-palonosétron, près de 80 % de la dose ont été récupérés dans l'urine dans les 144 heures, le palonosétron sous forme de substance active inchangée, représentant 40 % environ de la dose administrée. Après une administration unique en bolus intraveineux chez des sujets sains, la clairance corporelle totale du palonosétron a été de 173 ± 73 ml/min et la clairance rénale de 53 ± 29 ml/min. La faible clairance corporelle totale et l'important volume de distribution se sont traduits par une demi-vie plasmatique d'élimination terminale de 40 heures environ. Chez 10 % des patients, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été supérieure à 100 heures.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Personnes âgées

L'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Sexe

Le sexe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du palonosétron administré par voie IV en une dose unique sont issues d'un sous-groupe de patients pédiatriques atteints d'un cancer (n = 280) qui ont reçu 10 µg/kg ou 20 µg/kg. Une augmentation dose-proportionnelle de l'ASC moyenne a été observée lorsque la dose a été augmentée de 10 µg/kg à 20 µg/kg. Après une perfusion intraveineuse unique de palonosétron 20 µg/kg, les concentrations plasmatiques maximales (CT) observées à la fin de la perfusion de 15 minutes ont été très variables dans toutes les tranches d'âge et avaient tendance à être plus faibles chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez les patients pédiatriques plus âgés. Après administration d'une dose de 20 µg/kg, la demi-vie médiane était de 29,5 heures dans la population totale et allait de 20 à 30 heures selon les tranches d'âge.

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, la clairance corporelle totale (l/h/kg) a été comparable à celle observée chez des volontaires sains adultes. Il n'a pas été constaté de différences apparentes du volume de distribution exprimé en L/kg.

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques atteints d'un cancer après une perfusion intraveineuse de palonosétron à la dose de 20 µg/kg en 15 minutes et chez des patients adultes atteints d'un cancer recevant des doses de 3 µg/kg et 10 µg/kg de palonosétron en bolus intraveineux.

	Patients pédiatriques atteints d'un cancer ^a	Patients adultes atteints d'un
--	---	--------------------------------

					cancer ^b	
	< 2 ans	2 à <6 ans	6 à <12 ans	12 à <17 ans	3 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
ASC _{0-∞} , h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , heures	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
Clairance ^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)
Volume de distribution ^{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 Paramètres pharmacocinétiques exprimés sous forme de moyenne géométrique (CV), sauf pour les valeurs du t_{1/2} qui sont les valeurs médianes.

^b Paramètres pharmacocinétiques exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ET).

^c La clairance et le volume de distribution chez les patients pédiatriques ont été calculés à partir des deux groupes de doses 10 µg/kg et 20 µg/kg combinés avec ajustement en fonction du poids. Chez les adultes, les différentes doses sont indiquées dans le titre de la colonne.

^d Le V_{ss} est présenté pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer, tandis que le V_z est présenté pour les patients adultes atteints d'un cancer.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. En cas d'insuffisance rénale sévère, la clairance rénale est diminuée mais la clairance corporelle totale est similaire à celle observée chez des sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron, comparativement aux valeurs observées chez des sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, bien que la demi-vie d'élimination terminale et l'exposition systémique moyenne du palonosétron soient plus longues, une réduction de la dose n'est pas nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études précliniques indiquent que le palonosétron, seulement à de très fortes concentrations, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires, et prolonger la durée du potentiel d'action.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (voir rubrique 4.6).

Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 30 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasmes endocriniens

(thyroïde, hypophyse, pancréas, médullosurrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais étant donné les doses élevées utilisées et l'administration en dose unique de PALONOSETRON FRESENIUS KABI chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421)

Édétate disodique Citrate de sodium (E331)

Acide citrique (E330)

Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Utiliser immédiatement après l'ouverture du flacon ; toute solution non utilisée doit être éliminée.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyl serti par une opercule en aluminium recouvert d'une capsule flip-off en plastique.

Conditionnement : Boîte de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fresenius Kabi nv

Brandekensweg 9

2627 Schelle

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE501493

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de l'autorisation : 20/09/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2021