

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palonosetron Fresenius Kabi 250 microgram, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mmol natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij
van zichtbare deeltjes

pH 4,7 – 5,3
Osmolaliteit 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palonosetron Fresenius Kabi is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- het voorkomen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie,
- het voorkomen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

Palonosetron Fresenius Kabi is geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand en ouder voor:

- het voorkomen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie en het voorkomen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Palonosetron Fresenius Kabi dient alleen vóór toediening van chemotherapie te worden gebruikt. Dit geneesmiddel dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onder passend medisch toezicht.

Dosering

Volwassenen

250 microgram palonosetron ongeveer 30 minuten vóór het begin van de chemotherapie toegediend als één enkele intraveneuze bolus. Palonosetron Fresenius Kabi dient gedurende 30 seconden te worden geïnjecteerd.

De werkzaamheid van Palonosetron Fresenius Kabi bij het voorkómen van door zeer emetogene chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken kan worden versterkt door een vóór de chemotherapie toegediende corticosteroïde.

Ouderen

Voor het behandelen van ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 maand tot 17 jaar):

20 microgram/kg (de maximale totale dosis mag niet hoger zijn dan 1500 microgram) palonosetron toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie van 15 minuten die ongeveer 30 minuten vóór aanvang van de chemotherapie wordt gestart.

De veiligheid en werkzaamheid van Palonosetron Fresenius Kabi bij kinderen jonger dan 1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Palonosetron Fresenius Kabi ter voorkoming van misselijkheid en braken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Geen informatie beschikbaar voor patiënten met nierziekte in de eindfase die hemodialyse ondergaan.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat palonosetron de doorlooptijd in de dikke darm kan verlengen, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute intestinale obstructie na toediening onder controle gehouden te worden. Er zijn twee gevallen geweest van constipatie met fecale impactie in verband met palonosetron 750 microgram waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk was.

Op alle geteste dosisniveaus induceerde palonosetron geen klinisch relevante verlenging van het QTc-interval. Er werd een specifiek grondig QT/QTc-onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers voor definitieve gegevens die het effect van palonosetron op QT/QTc aantonen (zie rubriek 5.1).

Desondanks, zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, dient men bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of waarschijnlijk zullen krijgen voorzichtig te zijn met het gebruik van palonosetron. Deze aandoeningen doen zich voor bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis van QT-verlenging, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, brady-aritmieën, geleidingsstoornissen en bij patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen gebruiken die leiden tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te worden gecorrigeerd vóór toediening van 5-HT₃-antagonisten.

Bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten, hetzij alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)), is het serotoninesyndroom gerapporteerd. Het is raadzaam patiënten op passende wijze te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen.

Palonosetron Fresenius Kabi dient niet te worden gebruikt voor het voorkómen of behandelen van misselijkheid en braken gedurende de dagen na chemotherapie, indien dit geen verband houdt met een andere toediening van chemotherapie.

Dit geneesmiddel bevat 4,55 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,23% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. **4.5**

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palonosetron wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. Op basis van *in vitro* onderzoeken remt of induceert palonosetron cytochroom P450 iso-enzym niet bij klinisch relevante concentraties.

Chemotherapeutica

In preklinische onderzoeken werd antitumorwerking van de vijf geteste chemotherapeutica (cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine en mitomycine C) niet geremd door palonosetron.

Metoclopramide

In een klinisch onderzoek werd geen significante farmacokinetische interactie getoond tussen één enkele intraveneuze dosis palonosetron en steady-state concentratie van orale metoclopramide, een CYP2D6-remmer.

CYP2D6-inductoren en remmers

In een populatiefarmacokinetische analyse is aangetoond dat er geen significant effect was op palonosetronklaring bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-inductoren (dexametason en rifampicine) en remmers (inclusief amiodaron, celecoxib, chloorpromazine, cimetidine, doxorubicine, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, kinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline of terbinafine).

Corticosteroïden

Palonosetron is veilig toegediend met corticosteroïden.

Serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld SSRI's en SNRI's)

Na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) is het serotoninesyndroom gerapporteerd.

Andere geneesmiddelen

Palonosetron is veilig toegediend met analgetica, anti-emetica/nauseantica, antispasmodica en anticholinergica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor palonosetron zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de passage door de placenta (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring met palonosetron bij menselijke zwangerschappen. Daarom dient palonosetron niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij de arts van mening is dat het noodzakelijk is.

Borstvoeding

Omdat er geen informatie is over uitscheiding van palonosetron in moedermelk, dient het geven van borstvoeding tijdens de behandeling gestopt te worden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van palonosetron op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Omdat palonosetron duizeligheid, somnolentie of vermoeidheid kan induceren dienen patiënten gewaarschuwd te worden wanneer zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen met een dosis van 250 microgram (633 patiënten in totaal) waren de meest opgemerkte bijwerkingen, tenminste mogelijk in verband met palonosetron, hoofdpijn (9%) en constipatie (5%).

In de klinische onderzoeken werden de volgende bijwerkingen opgemerkt als mogelijk of waarschijnlijk in verband met palonosetron. Deze werden geclassificeerd als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Zeer zelden ($< 1/10.000$) voorkomende bijwerkingen werden post-marketing gerapporteerd.

Binnen elke frequentiegroepering worden reacties hieronder in afnemende ernst gepresenteerd.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeer zelden voorkomende
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighed, anafylaxie, anafylactische
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie, metabole stoornissen, hypocalciëmie, hypokaliëmie, anorexia, hyperglykemie, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Angst, euforische stemming	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Somnolentie, slapeloosheid, paresthesie, hypersomnie, perifere sensorische neuropathie	
Oogaandoeningen		Oogirritatie, amblyopie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Bewegingsziekte, tinnitus	
Hartaandoeningen		Tachycardie, bradycardie, extrasystolen, myocard- ischemie, sinustachycardie, sinusaritmie, supraventriculaire extrasystolen	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie, aderverkleuring, aderopzwellings	

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hikken	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie diarree	Dyspepsie, abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritische uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, glycosurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pyrexie, vermoeidheid, warm hebben, op griep lijkende ziekte	Injectieplekreactie*
Onderzoeken		Verhoogde transaminasen- elektrocardiogram QT verlengd	

° Aan de hand van post-marketing ervaring

* Omvat het volgende: branden, induratie, ongemak en pijn

Pediatrische patiënten

In pediatrisch klinisch onderzoek naar het voorkómen van misselijkheid en braken geïnduceerd door matige of zeer emetogene chemotherapie ontvingen 402 patiënten een enkelvoudige dosis palonosetron (3, 10 of 20 microg/kg). De volgende vaak of soms voorkomende bijwerkingen werden voor palonosetron gemeld. Er werd geen enkele bijwerking gemeld met een frequentie van >1%.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dyskinesie
Hartaandoeningen		Elektrocardiogram QT verlengd geleidingsstoornis, sinustachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, dyspneu, epistaxis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritus huidaandoening, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, pijn op de infusieplek, reactie op de infusieplek, pijn

De bijwerkingen werden beoordeeld bij pediatrische patiënten die maximaal 4 cycli chemotherapie met palonosetron ontvingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen zijn doses van maximaal 6 mg gebruikt. De hoogste dosisgroep vertoonde een soortgelijke incidentie van bijwerkingen in vergelijking met de andere dosisgroepen en er werden geen andere dosisreactie-effecten opgemerkt. In het onwaarschijnlijke geval van overdosering met Palonosetron Fresenius Kabi, dient dit behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn geen dialyse-onderzoeken uitgevoerd; gezien het grote distributievolume is dialyse waarschijnlijk echter geen effectieve behandeling voor Palonosetron Fresenius Kabi- overdosering.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in pediatrie klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica/nauseantica, serotonine (5HT₃)-antagonisten, ATC-code: A04AA05

Palonosetron is een selectieve hoge-affiniteitsreceptorantagonist van de 5HT₃-receptor.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met in totaal 1.132 patiënten die matig emetogene chemotherapie ontvingen die cisplatine ≤ 50 mg/m², carboplatine, cyclofosfamide ≤ 1.500 mg/m² en doxorubicine > 25 mg/m² inhiel, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg (halfwaardetijd 4 uur) of dolasetron 100 mg (halfwaardetijd 7,3 uur) die op dag 1 zonder dexamethason intraveneus werd toegediend. In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met in totaal 667 patiënten die zeer emetogene chemotherapie ontvingen die cisplatine ≥ 60 mg/m², cyclofosfamide > 1.500 mg/m² en dacarbazine inhiel, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg die op dag 1 intraveneus werd toegediend. Dexamethason werd bij 67% van de patiënten voorafgaand aan chemotherapie profylactisch toegediend.

De centrale onderzoeken zijn niet ontworpen voor het bepalen van de werkzaamheid van palonosetron bij pas na enige tijd optredende misselijkheid en braken. De anti-emetische werkzaamheid werd opgemerkt gedurende 0-24 uur, 24-120 uur en 0-120 uur. Resultaten voor de gepoolde onderzoeken op matig emetogene chemotherapie en voor het onderzoek naar zeer emetogene chemotherapie zijn in de volgende tabellen samengevat.

Palonosetron was niet inferieur versus de comparatoren in de acute emesefase zowel in matig als zeer emetogene gevallen.

Hoewel vergelijkbare werkzaamheid van palonosetron in meerdere cycli niet is aangetoond tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken, gingen 875 patiënten die deelnamen aan de drie 3-fasentrials door in een open-label veiligheidsonderzoek en werden gedurende maximaal 9 extra chemotherapiecycli behandeld met palonosetron 750 microgram. De algehele veiligheid werd gedurende alle cycli in stand gehouden.

Tabel 1: Percentage van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase in het matige emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Palonosetron 250 microgram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				97.5 % CI^b
0 – 24 uur	81.0	68.6	12.4	[1.8 %, 22.8 %]
24 – 120 uur	74.1	55.1	19.0	[7.5 %, 30.3 %]
0 – 120 uur	69.3	50.3	19.0	[7.4 %, 30.7 %]
Volledige controle (Volledige controle en slechts milde misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	76.2	65.4	10.8	NS
24 – 120 uur	66.7	50.3	16.4	0.001
0 – 120 uur	63.0	44.9	18.1	0.001
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	60.3	56.8	3.5	NS
24 – 120 uur	51.9	39.5	12.4	NS
0 – 120 uur	45.0	36.2	8.8	NS

a Behandelingsintentie-cohort

b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan –15% toont non- inferioriteit aan tussen Palonosetron Fresenius Kabi en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$

Tabel 2: Percentage van patiënten^a die responderen per behandelingsgroep en fase in het matig emetogene chemotherapie-onderzoek versus dolasetron.

	Palonosetron 250 microgram (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				97,5% CI^b
0 – 24 uur	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 uur	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 uur	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Volledige controle (Volledige respons en slechts milde misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 uur	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 uur	41,8	30,9	10,9	0,027
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 uur	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 uur	33,9	22,5	11,4	0,014

a Behandelingsintentie-cohort

- b De onderzoeken werden ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan -15% toont non-inferioriteit aan tussen Palonosetron Fresenius Kabi en comparator.
- c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Tabel 3: Percentage van patiënten^a die responderen per behandelingsgroep en fase in het sterk emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Palonosetron 250 microgram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				97,5% CI^b
0 – 24 uur	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 uur	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 uur	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Volledige controle (Volledige respons en slechts milde misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 uur	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 uur	37,7	29,0	8,7	NS
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 uur	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 uur	33,6	32,1	1,5	NS

a Behandelingsintentie-cohort

b De onderzoeken werden ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan -15% toont non-inferioriteit aan tussen Palonosetron Fresenius Kabi en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Het effect van palonosetron op bloeddruk, hartslag en ECG-parameters inclusief QTc waren vergelijkbaar met ondansetron en dolasetron in CINV klinische onderzoeken. In niet-klinische onderzoeken beschikt palonosetron over het vermogen ionenkanalen te blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en repolarisatie en de duur van het werkingspotentieel te verlengen. Het effect van palonosetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd onderzoek bij volwassen mannen en vrouwen. Het doel was het evalueren van de ECG-effecten van IV toegediende palonosetron in enkele doses van 0,25, 0,75 of 2,25 mg bij 221 gezonde proefpersonen. Het onderzoek toonde geen effect op de duur van het QT/QTc-interval aan, evenmin als elk ander ECG-interval in doses tot maximaal 2,25 mg. Er werden geen significante veranderingen op de hartslag, atrioventriculaire (AV) conductie en cardiale hartrepolarisatie gezien.

Pediatrische patiënten

Voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV):

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 3 microg/kg en 10 microg/kg werd in het eerste klinische onderzoek onderzocht bij 72 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen:

>28 dagen tot 23 maanden (12 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (31 patiënten) en 12 tot 17 jaar oud (29 patiënten), die zeer of matig emetogene chemotherapie ontvingen. Dit leidde op geen van de dosisniveaus tot veiligheidsproblemen. De primaire werkzaamheidsvariabele was het aantal patiënten met een volledige respons (CR, gedefinieerd als geen emetische episode en geen reddingsmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na aanvang van de toediening van chemotherapie. De werkzaamheid na palonosetron 10 microg/kg in vergelijking met palonosetron 3 microg/kg was respectievelijk 54,1% en 37,1%.

De werkzaamheid van palonosetron voor het voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken bij pediatrische kankerpatiënten werd aangetoond in een tweede hoofdonderzoek naar non-inferioriteit waarin een enkelvoudige intraveneuze infusie van palonosetron vergeleken werd met een intraveneuze behandeling met ondansetron. In totaal werden 493 pediatrische patiënten in de leeftijd van 64 dagen tot 16,9 jaar die matig (69,2%) of zeer emetogene chemotherapie (30,8%) kregen, behandeld met palonosetron 10 microg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetron 20 microg/kg (maximum 1,5 mg) of ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale totale dosis 32 mg) 30 minuten vóór aanvang van de emetogene chemotherapie gedurende Cyclus 1. De meeste patiënten waren niet chemotherapie-naïef (78,5%) over alle behandelingsgroepen heen. De emetogene chemotherapie die werd toegediend, bestond uit doxorubicine, cyclofosfamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine en daunorubicine. Bij 55% van de patiënten werden adjuvante corticosteroïden, waaronder dexamethason, samen met de chemotherapie toegediend. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de 'Complete Respons' in de acute fase van de eerste cyclus chemotherapie, gedefinieerd als geen braken, geen kokhalzen en geen noodmedicatie in de eerste 24 uur na aanvang van de chemotherapie. De werkzaamheid was gebaseerd op het aantonen van non-inferioriteit van intraveneuze palonosetron ten opzichte van intraveneuze ondansetron. De criteria voor non-inferioriteit werden bereikt als de ondergrens van het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het 'Complete Responspercentage' van intraveneuze palonosetron min intraveneuze ondansetron boven -15% lag. In de groepen met palonosetron 10 microg/kg, 20 microg/kg en ondansetron was het aantal patiënten met CR_{0-24u} 54,2%, 59,4% en 58,6%. Aangezien het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval (voor stratum aangepaste Mantel-Haenszel test) van het verschil in CR_{0-24u} tussen palonosetron 20 microg/kg en ondansetron [-11,7%, 12,4%] was, toonde de dosis palonosetron 20 microg/kg non-inferioriteit ten opzichte van ondansetron aan.

Hoewel dit onderzoek aantoonde dat pediatrische patiënten een hogere dosis palonosetron dan volwassenen nodig hebben ter voorkoming van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, komt het veiligheidsprofiel overeen met het profiel dat voor volwassenen werd vastgesteld (zie rubriek 4.8). In rubriek 5.2 wordt farmacokinetische informatie verstrekt.

Voorkomen van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB):

Er werden twee pediatrische onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 1 microg/kg en 3 microg/kg werd in het eerste klinische onderzoek vergeleken bij 150 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (7 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (96 patiënten) en 12 tot 16 jaar oud (47 patiënten), die een electieve chirurgische ingreep ondergingen. Dit leidde in geen van de behandelingsgroepen tot veiligheidsproblemen. Het aantal patiënten zonder emesis gedurende 0-72 uur postoperatief na palonosetron 1 microg/kg of 3 microg/kg (88% vs 84%) was vergelijkbaar.

Het tweede pediatrische onderzoek was een multicentrisch, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in parallelle groepen met een enkelvoudige dosis waarin intraveneuze palonosetron (1 microg/kg, max. 0,075 mg) vergeleken werd met intraveneuze ondansetron. In totaal namen 670 pediatrische chirurgische patiënten in de leeftijd van 30 dagen tot 16,9 jaar deel aan het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, namelijk de 'Complete Respons' (CR: geen braken, geen kokhalzen en geen anti-emetische noodmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na de operatie, werd bereikt bij 78,2% van de patiënten in de groep met palonosetron en 82,7% in de groep met ondansetron. Rekening houdend met de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van -10% was het statistische betrouwbaarheidsinterval voor non-inferioriteit, berekend op basis van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltest, voor het verschil in het primaire eindpunt, namelijk de 'complete respons' (CR), [-10,5; 1,7%]. Er werd dus geen non-inferioriteit aangetoond. In geen enkele behandelingsgroep waren er nieuwe veiligheidsbezwaren.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening wordt een aanvankelijke daling in de plasmaconcentraties gevolgd door een trage eliminatie uit het lichaam met een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Gemiddelde maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en gebied onder de

concentratietijdscurve (AUC_{0-∞}) zijn gewoonlijk dosis-proportioneel over het dosisbereik van 0,3–90 microg/kg bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten.

Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eens per twee dagen voor 3 doses aan 11 patiënten met testikelkanker was de gemiddelde ($\pm$ SD) verhoging in plasmaconcentratie vanaf dag 1 tot dag 5: $42 \pm 34\%$. Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen aan 12 gezonde proefpersonen was de gemiddelde ($\pm$ SD) verhoging in plasmapalonosetronconcentratie vanaf dag 1 tot dag 3 $110 \pm 45\%$.

Farmacokinetische simulaties geven aan dat de totale blootstelling (AUC_{0-∞}) van 0,25 mg intraveneuze palonosetron gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags toegediend overeen kwam met een enkele intraveneuze dosis van 0,75 mg, hoewel $C_{\max}$ van de 0,75 mg enkele dosis hoger was.

Distributie

Palonosetron in de aanbevolen dosis wordt wijd verspreid in het lichaam met een distributievolume van ongeveer 6,9 tot 7,9 l/kg. Ongeveer 62% van palonosetron wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Palonosetron wordt via een dubbele route uitgescheiden, ongeveer 40% wordt uitgescheiden via de nier en met ongeveer 50% gemetaboliseerd om twee primaire metabolieten te vormen die minder dan 1% van de 5HT₃-receptorantagonistwerking van palonosetron hebben. *In vitro* metabolisme-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP2D6 en in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 iso-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Klinische farmacokinetische parameters verschillen echter niet aanzienlijk tussen slechte en extensieve metabolieten van CYP2D6-substraten. Palonosetron remt of induceert geen cytochroom P450 iso-enzymen in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na een enkele intraveneuze dosis van 10 microgram/kg [¹⁴C]-palonosetron, werd ongeveer 80% van de dosis binnen 144 uur teruggevonden in de urine waarbij palonosetron ongeveer 40% van de toegediende dosis als onveranderde werkzame stof vertegenwoordigde. Na een enkele intraveneuze bolusinjectie bij gezonde proefpersonen was de totale lichaamsklaring van palonosetron 173 ± 73 ml/min en renale klaring 53 ± 29 ml/min. De lage totale lichaamsklaring en het hoge distributievolume resulteerden in een terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 40 uur. Tien procent van de patiënten hebben een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaarde van meer dan 100 uur.

Farmacokinetica bij speciale populaties

Ouderen

Leeftijd is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten.

Geslacht

Geslacht is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing op basis van geslacht is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens voor een enkelvoudige dosis van intraveneuze palonosetron werden verkregen op basis van een subgroep pediatrische kankerpatiënten (n=280) die 10 microg/kg of 20 microg/kg ontvingen.

Wanneer de dosis van 10 microg/kg naar 20 microg/kg werd verhoogd, werd een dosisproportionele verhoging in de gemiddelde AUC waargenomen. Na een intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis palonosetron

20 microg/kg waren de piekplasmaconcentraties (C_T) die op het einde van de 15 minuten durende

infusie werden gemeld, sterk verschillend in alle leeftijdsgroepen en hadden de neiging om lager te zijn bij patiënten <6 jaar in vergelijking met oudere pediatrie patiënten. De mediane halfwaardetijd was 29,5 uur bij alle leeftijdsgroepen en varieerde van ongeveer 20 tot 30 uur bij de verschillende leeftijdsgroepen na toediening van 20 microg/kg.

De totale lichaamsklaring (l/u/kg) bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen. Er zijn geen schijnbare verschillen in het distributievolume wanneer dit wordt uitgedrukt in l/kg.

Tabel 4. Farmacokinetische parameters bij pediatrie kankerpatiënten na intraveneuze infusie van palonosetron bij 20 microg/kg gedurende 15 minuten en bij volwassen kankerpatiënten die doses van 3 en 10 microg/kg palonosetron via intraveneuze bolus toegediend kregen.

	Pediatrie kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	<2j	2 tot <6j	6 tot <12j	12 tot <17j	3,0 microg	10 microg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , u·microg/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} , uur	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
Klaring ^c , l/u/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)
Distributievolume ^{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 Farmacokinetische parameters uitgedrukt als Geometrisch Gemiddelde (CV) behalve voor T_{1/2}, welke mediane waarden zijn.

^b Farmacokinetische parameters uitgedrukt als rekenkundig gemiddelde (SD)

^c Bij pediatrie patiënten werden de klaring en het distributievolume aangepast voor gewicht en berekend op basis van beide doseringsgroepen van 10 microg/kg en 20 microg/kg. Voor de volwassenen worden de verschillende doseringsniveaus aangeduid in de titelkolom.

^d V_{ss} wordt gerapporteerd voor pediatrie kankerpatiënten, terwijl V_z gerapporteerd wordt voor volwassen kankerpatiënten.

Nierfunctiestoornis

Milde tot matige nierfunctiestoornis heeft geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. Ernstige nierfunctiestoornis verlaagt de renale klaring, maar totale lichaamsklaring bij deze patiënten is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij dialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met de gezonde proefpersonen heeft leverfunctiestoornis geen aanzienlijke invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en gemiddelde systemische blootstelling van palonosetron verhoogd is bij de proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis, rechtvaardigt dit geen dosisverlaging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Niet-klinische onderzoeken geven aan dat palonosetron alleen in zeer hoge concentraties ijzerkanalen kan blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en herpolarisatie en verlengen de mogelijke duur van de werking.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de passage door de placenta (zie rubriek 4.6).

Palonosetron is niet mutageen. Gedurende twee jaar dagelijks toegepaste hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis ten minste 30 keer de menselijke therapeutische blootstelling overschrijdt) heeft een hoger percentage levertumoren, endocriene neoplasma's (in schildklier, hypofyse, pancreas, medullis adrenalis) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen veroorzaakt. De onderliggende mechanismen zijn niet volledig doorgrond, maar in verband met de gebruikte hoge doses en omdat Palonosetron Fresenius Kabi bij mensen bedoeld is voor één enkele toepassing, worden deze bevindingen niet relevant geacht voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Dinatriumedetaat
Natriumcitraat (E331)
Citroenzuur (E330)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de injectieflacon onmiddellijk gebruiken en ongebruikte oplossing weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met halobutylrubberstop en afgesloten met aluminium flip-of cap.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 glazen injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE501493

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/09/2016

Datum van verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2021