Palonosetron Accord 250 Mikrogramm Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.
pH: zwischen 3,0 und 3,9
Osmolarität: 260–320 mOsm/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palonosetron Accord wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung,
- Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Palonosetron Accord wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat zur:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Palonosetron Accord soll ausschließlich vor der Verabreichung von Chemotherapeutika angewendet werden. Dieses Arzneimittel ist von einer medizinischen Fachkraft unter entsprechender ärztlicher Aufsicht zu verabreichen.

Dosierung

Erwachsene

250 Mikrogramm Palonosetron als einmaliger intravenöser Bolus etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie. Palonosetron Accord sollte im Verlauf von 30 Sekunden injiziert werden.
Die Wirksamkeit von Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen, das durch eine stark emetogene Chemotherapie induziert wird, kann durch Hinzufügen eines vor der Chemotherapie gegebenen Corticosteroids verstärkt werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren):

20 Mikrogramm/kg Palonosetron (eine maximale Gesamtdosis von 1.500 Mikrogramm sollte nicht überschritten werden) als einmalige 15-minütige intravenöse Infusion beginnend ab etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palonosetron bei Kindern im Alter von weniger als 1 Monat ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Zur Anwendung von Palonosetron in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern unter 2 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestischer Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Injektion engmaschig überwacht werden. Zwei Fälle von Obstipation mit Stuhlverhaltung, die eine stationäre Einweisung erforderlich machte, wurden in Zusammenhang mit der Gabe von 750 Mikrogramm Palonosetron berichtet.
In allen untersuchten Dosierungen führte Palonosetron nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls. Zur Erarbeitung definitiver Daten zum Einfluss von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden eine speziell auf die umfassende Abklärung eventueller Auswirkungen von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall angelegte Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).
Wie mit anderen $5HT_3$-Antagonisten ist jedoch Vorsicht geboten bei der Gabe von Palonosetron bei Patien-

ten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zu einer solchen Verlängerung neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Reizleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu QT-Verlängerung oder Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung eines $5HT_3$-Antagonisten korrigiert werden.
Unter der Anwendung von $5HT_3$-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome.
Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll Palonosetron Accord in den Tagen nach der Chemotherapie weder zur Vorbeugung noch zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palonosetron wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 sind minimal an der Metabolisierung beteiligt. Auf Basis von in vitro-Studien hemmt Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Chemotherapeutika

In präklinischen Studien hemmte Palonosetron die gegen Tumoren gerichtete Aktivität der fünf untersuchten Chemotherapeutika nicht (Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin und Mitomycin C).

Metoclopramid

In einer klinischen Studie zeigte sich keine signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen einer einmaligen intravenösen Dosis Palonosetron und einer Steady-state-Konzentration oralen Metoclopramids, eines CYP2D6-Inhibitors.

CYP2D6- Induktor en und –Inhibitoren

In einer auf einer Population basierenden pharmakokinetischen Analyse wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von CYP2D6-Induktoren (Dexamethason und Rifampicin) sowie von CYP2D6- Inhibitoren (Amiodaron, Celecoxib, Chlorpromazin, Cimetidin, Doxorubicin, Fluoxetin, Haloperidol, Paroxetin, Chinidin, Ranitidin, Ritonavir, Sertralin und Terbinafin) keine signifikante Auswirkung auf die Clearance von Palonosetron hatte.

Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Corticosteroiden war unbedenklich.

Serotonerge Wirkstoffe (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von $5HT_3$-Antagonisten und anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter SSRI und SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor.

Weiter e Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Analgetika, Antiemetika/Antivertiginosa, Spasmolytika und Anticholinergika war unbedenklich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu Palonosetron liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur eingeschränkte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 5.3).
Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei menschlichen Schwangerschaften liegen nicht vor. Daher sollte Palonosetron bei Schwangeren nicht angewendet werden, es sei denn, es wird vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet.

Stillzeit

Da keine Daten zum Übergang von Palonosetron in die Muttermilch vorliegen, sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Palonosetron auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Da Palonosetron Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit hervorrufen kann, sollten die Patienten davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien an Erwachsenen waren die häufigsten bei einer Dosis von 250 Mikrogramm zu be-

obachtenden Nebenwirkungen (insgesamt 633 Patienten), die zumindest möglicherweise mit Palonosetron im Zusammenhang standen, Kopfschmerzen (9%) und Obstipation (5%).
In den klinischen Studien wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Palonosetron im Zusammenhang standen. Sie wurden als häufig (≥1/100, < 1/10) oder gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100) klassifiziert. Über sehr seltene (< 1/10.000) Nebenwirkungen wurde nach dem Inverkehrbringen (Post-Marketing) berichtet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nachfolgend nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	***Häufige Nebenwirkungen (≥1/100, < 1/10)***	***Gelegentliche Nebenwirkungen (≥1/1.000, < 1/100)***	***Sehr seltene Nebenwirkungen° (< 1/10.000)***
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktischer/ anaphylaktoider Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie, Stoffwechselstörungen, Hypokalziämie, Hypokaliämie, Anorexie, Hyperglykämie, Appetitminderung	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, euphorische Stimmung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Hypersomnie, periphere sensorische Neuropathie	
Augenerkrankungen		Augenreizung, Amblyopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Kinetose, Tinnitus	
Herzerkrankungen		Tachykardie, Bradykardie, Extrasystolen, Myokardischämie, Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, supraventrikuläre Extrasystolen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie, Venenverfärbung, Venendehnung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Diarrhoe	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Blähungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, juckender Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung, Glykosurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Pyrexie, Müdigkeit, Hitzegefühl, grippeähnliche Erkrankung	Reaktionen an der Einstichstelle*
Untersuchungen		Erhöhte Transaminasen, Elektrokardiogramm: QT-Verlängerung	

° Aus Post-Marketing-Erfahrungsberichten
* Dazu gehören folgende unerwünschte Erscheinungen: Brennen, Verhärtung, Beschwerden und Schmerzen

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer mäßig oder stark emetogenen Chemotherapie erhielten 402 Patienten eine Einmalgabe Palonosetron (3, 10 oder 20 µg/kg). Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Palonosetron häufig oder gelegentlich berichtet, wobei keine mit einer Häufigkeit von > 1% gemeldet wurde.

Systemorganklasse	***Häufige Nebenwirkungen (≥1/100, < 1/10)***	***Gelegentliche Nebenwirkungen (≥1/1.000, < 1/100)***
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Dyskinesie
Herzerkrankungen		QT-Intervall im Elektrokardiogramm verlängert Überleitungsstörung, Sinustachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, Pruritus, Hauterkrankung, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Schmerzen

Nebenwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen beurteilt, die Palonosetron über bis zu 4 Chemotherapiezyklen erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.
Dosierungen von bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien bei Erwachsenen angewendet. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigten sich ähnliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen wie in den anderen Dosierungsgruppen; es waren keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu beobachten. Sollte der unwahrscheinliche Fall einer Überdosierung mit Palonosetron eintreten, sollte diese mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt, aufgrund des großen Verteilungsvolumens ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Palonosetron-Überdosierung.

Kinder und Jugendliche

Aus klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen liegen keine Meldungen über Überdosierungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Antivertiginosa, Serotonin- ($5HT_3$-) Antagonisten. ATC-Code: A04AA05
Palonosetron ist ein selektiver hoch affiner $5HT_3$-Rezeptor-Antagonist.
In zwei randomisierten Doppelblindstudien wurden insgesamt 1.132 Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie mit ≤ 50 mg/m^2 Cisplatin, Carboplatin, ≤1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid und > 25 mg/m^2 Doxorubicin und 250 Mikrogramm oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen,

die 32 mg Ondansetron (Halbwertzeit 4 Stunden) oder 100 mg Dolasetron (Halbwertzeit 7,3 Stunden) erhielten, das an Tag 1 ohne Dexamethason intravenös gegeben wurde.
In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden insgesamt 667 Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie mit ≥ 60 mg/m^2 Cisplatin, > 1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid und Dacarbazin sowie 250 oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen, die 32 mg Ondansetron erhielten, das an Tag 1 intravenös gegeben wurden. Dexamethason wurde prophylaktisch vor der Chemotherapie 67% der Patienten gegeben.
Das Studiendesign der Schlüsselstudien war nicht dafür konzipiert, die Wirksamkeit von Palonosetron bei verzögert einsetzender Übelkeit und Erbrechen zu untersuchen. Die antiemetische Aktivität wurde im Verlauf von 0-24 Stunden, 24-120 Stunden und 0-120 Stunden beobachtet. Ergebnisse der Studien mit mäßig emetogener Chemotherapie und der Studie mit stark emetogener Chemotherapie sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.
Palonosetron war den Vergleichssubstanzen in der Akutphase der Emesis sowohl bei mäßig emetogener Chemotherapie als auch bei stark emetogener Chemotherapie nicht unterlegen.
Obwohl eine vergleichbare Wirksamkeit von Palonosetron in mehreren Zyklen in kontrollierten klinischen Studien bislang nicht gezeigt wurde, führten 875 Patienten, die in die drei Phase-III-Studien eingeschlossen worden waren, die Therapie im Rahmen einer offenen Studie zur Sicherheit fort. Sie wurden über bis zu 9 weitere Chemotherapiezyklen mit 750 Mikrogramm Palonosetron behandelt. Die Sicherheit blieb im Verlauf aller Zyklen erhalten.

Tabelle 1: Prozentsatz der ansprechenden Patienten [a] nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit mäßig emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Ondansetron

	Palonosetron 250 Mikrogramm (n= 189)	Ondansetron 32 Milligramm (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				***97,5% KI [b]***
0 – 24 Stunden	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 – 120 Stunden	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 – 120 Stunden	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	76,2	65,4	10,8	n.s.
24 – 120 Stunden	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 Stunden	63,0	44,9	18,1	0,001
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	60,3	56,8	3,5	n.s.
24 – 120 Stunden	51,9	39,5	12,4	n.s.
0 – 120 Stunden	45,0	36,2	8,8	n.s.

[a] Intent-to-treat-Kohorte
[b] Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über –15% zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Palonosetron gegenüber der Vergleichssubstanz.
[c] Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau α=0,05.

Tabelle 2: Prozentsatz der ansprechenden Patienten [a] nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit mäßig emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Dolasetron

	Palonosetron 250 Mikrogramm (n= 185)	Dolasetron 100 Milligramm (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				***97,5% KI [b]***
0 – 24 Stunden	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 Stunden	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 Stunden	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	57,1	47,6	9,5	n.s.
24 – 120 Stunden	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 Stunden	41,8	30,9	10,9	0,027
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	48,7	41,4	7,3	n.s.
24 – 120 Stunden	41,8	26,2	15,6	0,001

0 – 120 Stunden	33,9	22,5	11,4	0,014

[a] Intent-to-treat-Kohorte
[b] Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über –15% zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Palonosetron gegenüber der Vergleichssubstanz.
[c] Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau α=0,05.

Tabelle 3: Prozentsatz an ansprechenden Patienten [a] nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit hoch emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Ondansetron

	Palonosetron 250 Mikrogramm (n= 223)	Ondansetron 32 Milligramm (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				***97,5% KI [b]***
0 – 24 Stunden	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 Stunden	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 Stunden	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	56,5	51,6	4,9	n.s.
24 – 120 Stunden	40,8	35,3	5,5	n.s.
0 – 120 Stunden	37,7	29,0	8,7	n.s.
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				***p-Wert [c]***
0 – 24 Stunden	53,8	49,3	4,5	n.s.
24 – 120 Stunden	35,4	32,1	3,3	n.s.
0 – 120 Stunden	33,6	32,1	1,5	n.s.

[a] Intent-to-treat-Kohorte
[b] Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über –15% zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Palonosetron gegenüber der Vergleichssubstanz.
[c] Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau α=0,05.

In klinischen Studien zur Indikation Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) waren die Wirkungen von Palonosetron auf Blutdruck, Herzfrequenz und EKG-Parameter einschließlich des QTc-Intervalls mit den entsprechenden Wirkungen von Ondansetron und Dolasetron vergleichbar.

Nach den Befunden vorklinischer Untersuchungen besitzt Palonosetron die Fähigkeit, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle zu blockieren und die Dauer des Aktionspotenzials zu verlängern.

Bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts wurde der Einfluss von Palonosetron auf das QTc-Intervall im Rahmen einer randomisierten, plazebo- und verumkontrollierten (positive Kontrolle: Moxifloxacin) Doppelblindstudie mit parallel geführten Behandlungsgruppen untersucht. Ziel der bei 221 gesunden Probanden durchgeführten Studie war die Beurteilung der EKG-Wirkungen von intravenös verabreichtem Palonosetron in Einzeldosen von 0,25, 0,75 und 2,25 mg. In dieser Studie konnte bis zu einer Dosis von 2,25 mg keine Beeinflussung der Dauer des QT- bzw. QTc-Intervalls oder eines der sonstigen EKG-Intervalle nachgewiesen werden. Bei der Herzfrequenz, atrioventrikulären (AV) Überleitung und kardialen Erregungsrückbildung fanden sich keine klinisch relevanten Veränderungen.

Kinder und Jugendliche

Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron intravenös in Einzeldosen von 3 µg/kg und 10 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 72 mit stark oder mäßig emetogener Chemotherapie behandelten Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (12 Patienten), 2 bis 11 Jahre (31 Patienten) und 12 bis 17 Jahre (29 Patienten) untersucht. Bei keiner Dosisstufe ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der primäre Wirksamkeitsparameter war der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (definiert als keine Emesis und keine Notfallmedikation) während der ersten 24 Stunden nach dem Beginn der Verabreichung der Chemotherapie. Die Wirksamkeit nach Palonosetron 10 µg/kg betrug 54,1% gegenüber 37,1% unter Palonosetron 3 µg/kg.

Die Wirksamkeit von Palonosetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen wurde in einer zweiten, zulassungsrelevanten Nichtunterlegenheitsstudie nachgewiesen, in der eine einmalige intravenöse Infusion von Palonosetron mit einem intravenösen Ondansetron-Schema verglichen wurde. Insgesamt 493 Kinder und Jugendliche im Alter von 64 Tagen bis zu 16,9 Jahren, die eine mäßig (69,2%) oder stark (30,8%) emetogene Chemotherapie erhielten, wurden mit Palonosetron 10 µg/kg (maximal 0,75 mg), Palonosetron 20 µg/kg (maximal 1,5 mg) oder Ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale Gesamtdosis 32 mg) 30 Minuten vor Beginn der emetogenen Chemotherapie während Zyklus 1 behandelt. In allen Behandlungsgruppen waren die meisten Patienten (78,5%) bereits chemotherapeutisch vorbehandelt worden. Zu den angewendeten emetogenen Chemotherapien gehörten Doxorubicin, Cyclophosphamid (< 1.500 mg/m^2), Ifosfamid, Cisplatin, Dactinomycin, Car-

boplatin und Daunorubicin. Adjuvante Kortikosteroide, darunter Dexamethason, wurden zusammen mit der Chemotherapie bei 55% der Patienten angewendet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war komplettes Ansprechen in der Akutphase des ersten Chemotherapiezyklus, definiert als kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine Notfallmedikation in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgte anhand des Nachweises der Nichtunterlegenheit der intravenösen Palonosetrongabe im Vergleich zur intravenösen Ondansetrongabe. Die Nichtunterlegenheitskriterien waren erfüllt, wenn die Untergrenze des 97,5%igen Konfidenzintervalls der Differenz der kompletten Ansprechraten zwischen der intravenösen Palonosetrongabe und der intravenösen Ondansetrongabe größer als -15% war. In den mit Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit $CR_{0\text{-}24h}$ bei 54,2%, 59,4% bzw. 58,6%. Da das 97,5%ige Konfidenzintervall (Stratum-adjustierter Mantel-Haenszel-Test) der $CR_{0\text{-}24h}$-Differenz zwischen Palonosetron 20 µg/kg und Ondansetron [-11,7%; 12,4%] betrug, wurde für Palonosetron 20 µg/kg der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Ondansetron erbracht.
Während in dieser Studie nachgewiesen wurde, dass Kinder und Jugendliche zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen eine höhere Palonosetrondosis als Erwachsene benötigen, entspricht das Sicherheitsprofil dem bei Erwachsenen etablierten Profil (siehe Abschnitt 4.8). Angaben zur Pharmakokinetik siehe Abschnitt 5.2.

Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV):

Bei Kindern und Jugendlichen wurden zwei Studien durchgeführt. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron intravenös in Einzeldosen von 1 µg/kg und 3 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 150 einem Wahleingriff unterzogenen Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (7 Patienten), 2 bis 11 Jahre (96 Patienten) und 12 bis 16 Jahre (47 Patienten) vergleichend untersucht. In keiner der beiden Behandlungsgruppen ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der Anteil der Patienten ohne Emesis im Zeitraum 0-72 Stunden nach der Operation war nach Gabe von Palonosetron 1 µg/kg bzw. 3 µg/kg vergleichbar (88% gegenüber 84%).
Bei der zweiten bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studie handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, verumkontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen und Einmalgabe des jeweiligen Prüfpräparats in Double-Dummy-Technik zum Vergleich von Palonosetron intravenös (1 µg/kg, maximal 0,075 mg) mit Ondansetron intravenös. Insgesamt nahmen 670 chirurgische Patienten im Kindes- und Jugendalter zwischen 30 Tagen und 16,9 Jahren an der Studie teil. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt komplettes Ansprechen (CR: kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine antiemetische Notfallmedikation) in den ersten 24 Stunden postoperativ wurde bei 78,2% der Patienten in der Palonosetrongruppe und 82,7% in der Ondansetrongruppe erreicht. Bei der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von -10% betrug das statistische Konfidenzintervall für Nichtunterlegenheit im Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel- Test für die Differenz im primären Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) [-10,5%; 1,7%]; somit wurde Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen. Neue Sicherheitsbedenken ergaben sich in keiner Behandlungsgruppe.
Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Gabe folgt auf eine initiale Abnahme der Plasmakonzentrationen eine langsame Elimination aus dem Körper mit einer durchschnittlichen terminalen Halbwertzeit von etwa 40 Stunden. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC0-∞) sind im Allgemeinen im gesamten Dosisbereich von 0,3-90 µg/kg bei Gesunden und Krebspatienten dosisproportional.
Nach intravenöser Gabe von Palonosetron 0,25 mg jeden zweiten Tag für insgesamt 3 Dosen lag der bei 11 Hodenkarzinompatienten zwischen Tag 1 und Tag 5 gemessene mittlere (± SD) Anstieg der Palonosetron-Plasmakonzentration bei 42 ± 34%. Nach intravenöser Verabreichung von Palonosetron 0,25 mg einmal täglich über 3 Tage betrug der bei 12 gesunden Probanden zwischen Tag 1 und Tag 3 gemessene mittlere (± SD) Anstieg der Palonosetron- Plasmakonzentration 110 ± 45%.
Aus pharmakokinetischen Simulationen geht hervor, dass die bei einmal täglicher intravenöser Gabe von 0,25 mg Palonosetron an 3 aufeinanderfolgenden Tagen erreichte Gesamtexposition (AUC0-∞) mit dem nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 0,75 mg gemessenen Wert vergleichbar war; allerdings war die C_{max} nach der Einmalgabe von 0,75 mg höher.

Verteilung

Palonosetron wird in der empfohlenen Dosierung weitläufig im Körper verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt etwa 6,9 bis 7,9 l/kg. Etwa 62% des Palonosetrons werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Palonosetron wird über zwei Wege eliminiert: Etwa 40% werden über die Nieren eliminiert und etwa weitere 50% werden in zwei primäre Metaboliten umgewandelt, die im Vergleich zu Palonosetron über weniger als 1% der antagonistischen Wirkung am $5HT_3$-Rezeptor verfügen. In-vitro-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass CYP2D6 und, in geringerem Maße, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 am Metabolismus

von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen Personen mit mangelhafter und extensiver Metabolisierung von CYP2D6-Substraten nicht signifikant. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Palonosetron weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 µg/kg [^{14}C]-Palonosetron wurden etwa 80% der Dosis innerhalb von 144 Stunden im Urin wiedergefunden, Palonosetron als unveränderter Wirkstoff machte etwa 40% der gegebenen Dosis aus. Nach einer einmaligen intravenösen Bolusinjektion bei Gesunden betrug die Gesamtkörperclearance 173 ± 73 ml/min und die renale Clearance 53 ± 29 ml/min. Die geringe Gesamtkörperclearance und das große Verteilungsvolumen führten zu einer terminalen Eliminationshalbwertzeit von etwa 40 Stunden. Zehn Prozent der Patienten haben eine durchschnittliche terminale Halbwertszeit von über 100 Stunden.

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Ältere Patienten

Das Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Geschlecht

Das Geschlecht beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Aufgrund des Geschlechts ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Einmalgabe von Palonosetron wurden an einem Unterkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen (n=280) erhoben, die 10 µg/kg oder 20 µg/kg erhielten. Bei Steigerung der Dosis von 10 µg/kg auf 20 µg/kg wurde ein dosisproportionaler Anstieg der mittleren AUC beobachtet. Nach einmaliger intravenöser Infusion von Palonosetron 20 µg/kg waren die am Ende der 15-minütigen Infusion gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen (C_T) in allen Altersgruppen sehr unterschiedlich und bei Patienten unter 6 Jahren tendenziell niedriger als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Die mediane Halbwertszeit über alle Altersgruppen hinweg betrug 29,5 Stunden und reichte nach Gabe von 20 µg/kg in den verschiedenen Altersgruppen von etwa 20 bis zu 30 Stunden.

Die Gesamtkörperclearance (l/h/kg) von Patienten zwischen 12 und 17 Jahren war mit derjenigen von gesunden Erwachsenen vergleichbar. Beim Verteilungsvolumen in l/kg bestehen keine offensichtlichen Unterschiede.

Tabelle 4. Pharmakokinetische Parameter bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen nach intravenöser Infusion von Palonosetron 20 µg/kg über 15 min und bei erwachsenen Krebspatienten, die 3 bzw. 10 µg/kg Palonosetron als intravenöse Bolusgaben erhielten.

	Kinder bzw. Jugendliche mit Krebserkrankungen[a]			***Erwachsene Krebspatienten[b]***		
	< 2 J.	***2 bis < 6 J.***	***6 bis < 12 J.***	***12 bis < 17 J.***	***3,0 µg/kg***	***10 µg/kg***
	N=3	***N=5***	***N=7***	***N=10***	***N=6***	***N=5***
$AUC_{0-\infty}$, h·µg/l	69,0	103,5	98,7	124,5	35,8	81,8
	(49,5)	(40,4)	(47,7)	(19,1)	(20,9)	(23,9)
$t_{½}$, Stunden	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***
Clearance [c], l/h/kg	0,31	0,23	0,19	0,16	0,10	0,13
	(34,7)	(51,3)	(46,8)	(27,8)	(0,04)	(0,05)
Verteilungsvolumen [c, d], l/kg	6,08	5,29	6,26	6,20	7,91	9,56
	(36,5)	(57,8)	(40,0)	(29,0)	(2,53)	(4,21)

[a] PK-Parameter ausgedrückt als geometrischer Mittelwert (VK) außer bei $t_{½}$, für welche Medianwerte angegeben sind.

[b] PK-Parameter ausgedrückt als arithmetrischer Mittelwert (SD)

[c] Clearance und Verteilungsvolumen wurden bei den Kindern und Jugendlichen aus den Dosisgruppen 10 µg/kg und 20 µg/kg gepoolt gewichtskorrigiert berechnet. Bei den Erwachsenen sind die verschiedenen Dosisstufen in der Spaltenüberschrift angegeben.

[d] Für die Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen ist das Vss, für die erwachsenen Krebspatienten das Vz angegeben.

Nierenfunktionsstörung

Eine geringe bis mäßige Nierenfunktionsstörung beeinflusst die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron nicht signifikant. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung ist die renale Clearance verringert, die Gesamtkörperclearance ist bei diesen Patienten jedoch der bei Gesunden ähnlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten, die hämodialysiert werden, stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

Leberfunktionsstörung
Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu Gesunden nicht. Zwar sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die terminale Eliminationshalbwertzeit und die durchschnittliche systemische Exposition mit Palonosetron erhöht, eine Reduzierung der Dosis ist dadurch jedoch nicht gerechtfertigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.
Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen Ionenkanäle blockieren kann, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligt sind, und die Aktionspotentialdauer verlängern kann.
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6).
Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis entsprach in etwa dem 30fachen der therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten zu einer vermehrten Häufigkeit von Lebertumoren, endokrinen Neoplasmen (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da Palonosetron beim Menschen zur einmaligen Anwendung bestimmt ist, wird die Relevanz dieser Ergebnisse als für den Menschen gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mannitol,
Citronensäure-Monohydrat,
Natriumcitrat,
Natriumedetat,
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes),
Salzsäure 36% (zur Einstellung des pH-Wertes),
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre
Nach Öffnen der Durchstechflasche sofort verwenden und nicht verwendete Lösung verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Röhrenförmige 6-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ 1) mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Flip-off-Versiegelung aus Aluminium.
Erhältlich in einer Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Nur zur einmaligen Anwendung, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/16/1104/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
26. Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.