Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/445/palonex-250-mcg-5-ml-enjeksiyonluk-sol-1-flako
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A04AA05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PALONEX 250 mcg/5mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 mL çözelti 50 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.
Her bir PALONEX 5 mL'lik çözelti flakonu, 250 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:
5 mL'lik çözeltide;
Disodyum edetat. ..... 2,5 mg
Sodyum sitrat…..... 18,5 mg
Sodyum hidroksit.....k.m (pH ayarlayıcı olarak kullanılır.)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PALONEX yetişkinlerde;

- İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde
- Orta derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlemesinde endikedir.

PALONEX, 1 aylık ve daha büyük pediatrik hastalarda;

- İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve orta derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlemesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

PALONEX yalnızca kemoterapiden önce kullanılmalıdır. Bu tıbbi ürün, bir sağlık profesyoneli tarafından ve uygun tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Yetişkinlerde:
PALONEX tek bir intravenöz bolus olarak, kemoterapi başlamadan yaklaşık 30 dakika önce uygulanır. PALONEX 30 saniye içinde enjekte edilmelidir.

PALONEX'in ileri derecede emetojenik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önleme etkinliği, kemoterapiden önce uygulanan bir kortikosteroid ilavesi yoluyla arttırılabilir.

Uygulama şekli:
İntravenöz kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek /Karaciğer yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalize devam eden son safha böbrek hastaları için herhangi bir veri yoktur.
Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve Adolesanlarda (1 aylıktan 17 yaşına kadar):
20 mikrogram/kg (maksimum toplam doz 1500 mikrogramı geçmemelidir) palonosetron, kemoterapiye başlanmadan yaklaşık 30 dakika öncesinden 15 dakikalık tek bir intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

1 aylıktan küçük çocuklarda PALONEX'in güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır. 2 yaşından küçük çocuklarda bulantı ve kusmanın önlenmesinde PALONEX kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda hiçbir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Palonosetron kalın barsak geçiş zamanını arttırabileceğinden, konstipasyon hikayesi olan ya da subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar uygulama sonrası takip edilmelidir. Palonosetron 750 mikrogram kullanımına bağlı, hastane bakımı gerektiren fekal etkili iki konstipasyon vakası rapor edilmiştir.

Test edilen tüm dozlarda, palonosetron klinik açıdan önemli QTc aralığının uzamasına neden olmamaktadır. Palonosetronun QT/QTc üzerine etkisini kanıtlayan kesin veriler için sağlıklı gönüllülerde spesifik bir QT/QTc çalışması yürütülmüştür (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Ayrıca, diğer 5-HT_3 reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, QT aralığı uzaması olan veya QT aralığı uzaması oluşumu eğilimi görülen hastalarda palonosetron kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu koşullar, kendisinde veya ailesinde QT uzaması geçmişi bulunan hastaları, elektrolit bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmi, iletim bozuklukları bulunan hastaları ve anti-aritmik ajanları ya da QT uzamasına ya da elektrolit anormalliklerine neden olan diğer tıbbi ürünleri alan hastaları içermektedir. 5-HT_3 antagonisti uygulanmadan önce hipokalemi ve hipomagnezemi durumu düzeltilmelidir.

Tek başına veya diğer serotonerjik ilaçlar [Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI) dahil] ile birlikte 5-HT_3 antagonistleri kullanımı sonucu serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir. Serotonin sendromu gibi belirtiler için hastanın uygun şekilde gözlenmesi önerilir.

PALONEX başka bir kemoterapi uygulaması ile ilişkili değilse, kemoterapiyi takip eden günlerde bulantı ve kusmayı önlemek ya da tedavi etmek amacıyla kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esnasında "sodyum" içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Palonosetron, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimlerinin minör katılımı ile, esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilir. *In vitro* çalışmaları baz alındığında, klinikte kullanılan konsantrasyonlarda palonosetron sitokrom P450 izoenzimini indüklemez ya da inhibe etmez.

Kemoterapötik ajanlar: Preklinik çalışmalarda, palonosetron test edilen 5 kemoterapötik ajanın antitümör aktivitesini inhibe etmemiştir (sisplatin, siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin ve mitomisin C).

Metoklopramid: Klinik bir çalışmada, palonosetronun intravenöz tek bir dozu ile bir CYP2D6 inhibitörü olan oral metoklopramidin kararlı durum konsantrasyonunda önemli bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

CYP2D6 indükleyiciler ve inhibitörler: Farmakokinetik analiz yapılan popülasyonda, CYP2D6 indükleyicileri (deksametazon ve rifampisin) ve inhibitörler (amiodaron, selekoksib, klorpromazin, simetidin, doksorubisin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ya da terbinafin) ile birlikte uygulandığında, palonosetron klerensi üzerinde hiçbir önemli etki görülmemiştir.

Kortikosteroidler: Palonosetron, kortikosteroidler ile birlikte güvenli olarak uygulanabilir.

Serotonerjik ilaçlar (SSRI ve SNRI gibi): 5-HT_3 antagonistleri ile birlikte diğer serotonerjik ilaçların (SSRI ve SNRI dahil) kullanımı sonucu serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir.

Diğer ilaçlar: Palonosetron analjezikler, antiemetik, antispazmodikler ve antikolinerjik ilaçlar ile güvenli olarak uygulanabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:
Doktor tarafından gerekli görülmediği sürece PALONEX gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Palonosetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Plasental transfer ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarından sadece sınırlı veriler elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Palonosetronun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu sebeple PALONEX ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Palonosetronun fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Palonosetron, baş dönmesine, uyku hali ya da halsizliğe sebep olduğundan, hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

250 mikrogramlık bir dozda 633 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık rastlanan advers etkiler, baş ağrısı (%9) ve konstipasyon (%5) olarak gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki advers etkiler PALONEX ile ilgili muhtemel ya da olası olarak gözlenmiştir.

Sıklık kategorileri aşağıdaki şekildedir:
Çok yaygın (≥1/10)
Yaygın (≥1/100 ile <1/10)
Yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100)
Seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000)
Çok seyrek (<1/10.000)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Aşırı duyarlılık*, anafilaksi*, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar* ve şok*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperkalemi, hipokalemi, metabolik bozukluklar, hipokalsemi, anoreksi, hiperglisemi, iştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete, öfori hali

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Uyku hali, uykusuzluk, parestezi, aşırı uyku hali, periferal sensoryal nöropati

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Gözde iritasyon, göz tembelliği

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Hareket hastalığı (taşıt tutması), kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, ekstrasistol, miyokard iskemisi, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, supraventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, damar renginin değişmesi, damarda ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Konstipasyon, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karın ağrısı, karnın üst bölümünde ağrı, ağız kuruluğu, flatulans

Hepato- bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, pruritik döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, glikozüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Asteni, pireksi, yorgunluk, sıcak basması, grip benzeri hastalık Çok seyrek: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (yanma, endurasyon, rahatsızlık ve ağrı)

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Yükselmiş transaminaz seviyeleri, elektrokardiyogramda QT uzaması

*Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon
Orta derecede veya ileri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlemesi için yapılan pediyatrik klinik çalışmalarda, 402 hasta tek doz olarak (3, 10 veya 20 mikrogram/kg) palonosetron almıştır. Aşağıda yaygın veya yaygın olmayan advers reaksiyonlar palonosetron için bildirilmiştir, hiçbiri %1 görülme sıklığından fazla bildirilmemiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, diskinezi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Elektrokardiyogramda QT uzaması, iletim bozukluğu, sinüs taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Öksürük, dispne, epistaksis (burun kanaması)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, kaşıntı, cilt problemi, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Pireksi, infüzyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesi reaksiyonu, ağrı

Advers reaksiyonlar, 4 kemoterapi siklusuna kadar palonosetron alan pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.
Yetişkin klinik çalışmalarında 6 mg'a kadar olan dozlar kullanılmıştır. En yüksek doz grubu, diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında advers reaksiyonların insidansı benzer bulunmuştur ve hiçbir doz cevabı etkisi gözlenmemiştir. PALONEX ile muhtemel olmayan aşırı doz vakasında destekleyici bir tedavi uygulanmalıdır. Diyaliz çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak, büyük dağılım hacmi sebebiyle, diyalizin PALONEX doz aşımında etkili bir tedavi olması muhtemel değildir.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik klinik çalışmalarında hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik Grup: Antiemetikler ve Bulantıyı Önleyiciler, Serotonin ($5HT_3$) antagonistleri
ATC Kodu: A04AA05
Palonosetron, $5HT_3$ reseptörünün seçici yüksek afiniteli reseptör antagonistidir.

Sisplatin $\leq$ 50 mg/m^2, karboplatin, siklofosfamid $\leq$ 1500 mg/m^2 ve doksorubisin> 25 mg/m^2 içeren, orta derecede emetojenik kemoterapi alan 1132 hasta ile gerçekleştirilen iki randomize, çift kör çalışmada, 1. gün, intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron ile 32 mg ondansetron (yarı ömrü 4 saat) ya da 100 mg dolasetron (yarı- ömrü 7,3 saat), deksametazon olmaksızın karşılaştırılmıştır.

Sisplatin $\geq$ 60 mg/m^2, siklofosfamid >1500 mg/m^2 ve dakarbazin içeren ileri derecede emetojenik kemoterapi alan 667 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör çalışmada, 1. gün intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron, 32 mg ondansetron ile karşılaştırılmıştır. Deksametazon, hastaların %67'sine kemoterapiden önce profilaktik olarak uygulanmıştır.

Ön çalışmalar, palonosetronun etkinliğini gecikmiş başlayan bulantı ve kusmada değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Antiemetik aktivite 0-24 saat, 24-120 saat ve 0-120 saat süresince gözlenmiştir. Orta ve ileri derecede emetojenik kemoterapi üzerindeki çalışma sonuçları ve aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Palonosetron, emezisin akut fazında etkinlik bakımından karşılaştırılan diğer ilaçlardan farklı değildir.

Palonosetronun çoklu sikluslarda karşılaştırmalı etkinliği kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemesine rağmen, üç faz 3 çalışmasına dahil olan 875 hasta açık uçlu güvenlik çalışmasına devam etmiştir ve 9 ilave kemoterapi siklusunda 750 mikrogram palonosetron ile tedavi edilmiştir. Bütün sikluslar süresince tam emniyet sürdürülmüştür.

Tablo 1: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=189)	**Ondansetron 32 miligram (n=185)**	**Delta**	
	%	**%**	**%**	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				**%97,5 CI[b]**
0- 24 saat	81,0	68,6	12,4	(%1,8, %22,8)
24- 120 saat	74,1	55,1	19,0	(%7,5, %30,3)
0- 120 saat	69,3	50,3	19,0	(%7,4, %30,7)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p- değeri[c]**
0- 24 saat	76,2	65,4	10,8	NS
24- 120 saat	66,7	50,3	16,4	0,001
0- 120 saat	63,0	44,9	18,1	0,001
Bulantı yok (Likert skalası)				**p-değeri[c]**
0- 24 saat	60,3	56,8	3,5	NS
24- 120 saat	51,9	39,5	12,4	NS
0- 120 saat	45,0	36,2	8,8	NS

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b] Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15' den büyüktür.

[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Tablo 2: Dolasetron karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=185)	**Dolasetron 100 miligram (n=191)**	**Delta**	
	%	**%**	**%**	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				**%97,5 Cl[b]**
0- 24 saat	63,0	52,9	10,1	(%-1,7, %21,9)
24- 120 saat	54,0	38,7	15,3	(%3,4, %27,1)
0- 120 saat	46,0	34,0	12,0	(%0,3, %23,7)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p- değeri[c]**
0- 24 saat	57,1	47,6	9,5	NS
24- 120 saat	48,1	36,1	12,0	0,018
0- 120 saat	41,8	30,9	10,9	0,027
Bulantı yok (Likert skalası)				**p- değeri [c]**
0- 24 saat	48,7	41,4	7,3	NS
24- 120 saat	41,8	26,2	15,6	0,001
0- 120 saat	33,9	22,5	11,4	0,014

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b] Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15' den büyüktür.

[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi α =0.05.

Tablo 3: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=223)	**Ondansetron 32 miligram (n=221)**	**Delta**	
	%	**%**	**%**	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				**%97,5 CI[b]**
0- 24 saat	59,2	57,0	2,2	(%-8,8, %13,1)
24- 120 saat	45,3	38,9	6,4	(%-4,6, %17,3)
0- 120 saat	40,8	33,0	7,8	(%-2,9, %18,5)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p- değeri[c]**
0- 24 saat	56,5	51,6	4,9	NS
24- 120 saat	40,8	35,3	5,5	NS
0- 120 saat	37,7	29,0	8,7	NS
Bulantı yok (Likert skalası)				**p- değeri[c]**
0- 24 saat	53,8	49,3	4,5	NS
24- 120 saat	35,4	32,1	3,3	NS
0- 120 saat	33,6	32,1	1,5	NS

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b] Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15' den büyüktür.

[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi α =0.05.

Palonosetronun kan basıncı, kalp atışı ve QTc' yi de içeren EKG parametrelerine olan etkisi ondansetron ve dolasetron etkileri ile karşılaştırılabilirdir. Klinik-dışı çalışmalarda palonosetronun, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonla ilişkili iyon kanallarını bloke etme ve potansiyel aksiyon süresini uzatma özelliği gösterilmiştir.

Palonosetronun QTc aralığı üzerine etkisi, yetişkin kadın ve erkeklerde, çift-kör, randomize, paralel, plasebo ve pozitif (moksifloksasin) kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, 221 sağlıklı bireyde, 0.25, 0.75 veya 2,25 mg' lık tek dozlarda IV olarak uygulamanın EKG etkilerini değerlendirmektir. Çalışma, 2,25 mg' lık dozlara kadar diğer EKG aralıklarında olduğu gibi QT/QTc aralığına hiçbir etkinin olmadığını kanıtlamıştır. Kalp atışında, atrioventriküler (AV) iletimde ve kardiyak repolarizasyonunda hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesinde

İntravenöz olarak tek doz uygulanan 3 mikrogram/kg ve 10 mikrogram/kg palonosetronun güvenliği ve etkinliği orta ya da yüksek emetojenik kemoterapi alan aşağıdaki yaş gruplarındaki 72 hastada yapılan ilk klinik çalışmada araştırılmıştır:> 28 günlük ila 23 aylık (12 hasta), 2 yaş ila 11 yaş (31 hasta), ve 12 yaş ila 17 yaş (29 hasta). Hiçbir doz seviyesinde güvenlik ile ilgili sorun görülmemiştir. Primer etkinlik değişkeni, kemoterapi uygulamasının başlamasından

sonraki ilk 24 saat boyunca tam yanıt (CR, herhangi bir kusma durumunun görülmemesi ve herhangi bir tedavi edici ilaç kullanılmaması olarak tanımlanır) veren hastaların oranıydı. 10 mikrogram/kg palonosetron uygulanması sonrasında etkinlik, 3 mikrogram/kg palonosetron uygulanmasına kıyasla sırasıyla %54,1 ve %37,1 idi.

Pediyatrik kanser hastalarında kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesi için Palonosetronun etkililiği, palonosetronun tek bir intravenöz infüzyonuna karşı i.v. ondansetron rejiminin karşılaştırıldığı ikinci bir merkezi ‘‘non-inferiority’’ (etkinlik bakımından farklı olmadığının gösterildiği) çalışmada ispat edilmiştir. Orta derecede (%69,2) veya ileri derecede (%30,8) emetojenik kemoterapi alan, 64 günlükten 16,9 yaşına kadar, toplamda 493 pediyatrik hasta, Siklus 1 sırasında emetojenik kemoterapinin başlamasından 30 dakika öncesinde, palonosetron 10 µg/kg (maksimum 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maksimum 1,5 mg) veya ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maksimum toplam doz 32 mg) ile tedavi edilmiştir. Tüm tedavi grupları boyunca, hastaların çoğu (%78,5) daha önce kemoterapi almıştı. Doksorubisin, siklofosfamid (<1500 mg/m^2), ifosfamid, sisplatin, daktinomisin, karboplatin ve daunorubisin dahil emetojenik kemoterapiler uygulanmıştır. Deksametazon dahil adjuvan kortikosteroidler, hastaların %55’ine kemoterapi ile birlikte uygulanmıştır. Kemoterapinin ilk siklusunun akut fazında, kemoterapiye başlanmasından sonraki ilk 24 saatte kusma, öğürme görülmemesi ve yardımcı ilaç kullanılmaması olarak tanımlanan tam yanıt (CR), birincil etkinlik bitiş noktasıdır. Etkinlik, intravenöz palonosetronun etkinliğinin intravenöz ondansetronun etkinliğinden farklı olmadığının gösterilmesine dayanır. Eğer intravenöz palonosetron ile intravenöz ondansetronun tam yanıt oranlarındaki fark için %97,5 güven aralığının alt sınırı % -15' den büyük ise ‘‘non-inferiority’’ kriteri karşılanmıştır. Palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg ve ondansetron gruplarında, $CR_{0\text{-}24saat}$ olan hastaların oranı %54,2, %59,4 ve %586 idi. Palonosetron 20 µg/kg ve ondansetron grupları arasında $CR_{0\text{-}24saat}$ ‘de farkın %97,5 güven aralığı (stratum ayarlı Mantel-Haenszel test) [%-11,7, %12,4] olduğundan, 20 mikrogram/kg palonosetron dozunun ondansetron ile etkinlik bakımından farklı olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada pediyatrik hastalarda kemoterapi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yetişkinlerde gerekli palonosetron dozundan daha yüksek bir doz gerektiği gösterilirken, güvenlik profili, yetişkinlerde yerleşmiş güvenlik profili (Bkz. bölüm 4.8) ile birbirini tutmaktadır. Farmakokinetik bilgi bölüm 5.2’de sunulmaktadır.

<u>Post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesi:</u>
İki pediyatrik çalışma yapılmıştır. İntravenöz olarak tek doz uygulanan 1 mikrogram/kg ve 3 mikrogram/kg palonosetronun güvenliği ve etkinliği elektif ameliyat geçiren aşağıdaki yaş gruplarındaki 150 hastada yapılan ilk klinik çalışmada karşılaştırılmıştır:> 28 günlük ila 23 aylık (7 hasta), 2 yaş ila 11 yaş (96 hasta) ve 12 yaş ila 16 yaş (47 hasta). Hiçbir tedavi gurubunda güvenlik ile ilgili sorun görülmemiştir. Ameliyat sonrası 0-72 saatlerinde kusma görülmeyen hastaların oranı 1 mikrogram/kg veya 3 mikrogram/kg palonosetron uygulanması sonrası benzerdi (%88’e kıyasla %84).

İkinci pediyatrik çalışma, i.v. palonosetrona (1 µg/kg, maksimum 0,075 mg) karşı i.v. ondansetronun karşılaştırıldığı, çok merkezli, çift-kör, çift-plasebo, randomize, paralel gruplu, aktif kontrollü, tek dozlu ‘‘non-inferiority’’ (etkinlik bakımından farklı olmadığının gösterildiği) çalışmasıydı. 30 günlükten 19,9 yaşına kadar, toplamda 670 pediyatrik cerrahi hasta çalışmaya katıldı. Ameliyat sonrası ilk 24 saat sırasında, primer etkinlik bitiş noktası, Tam Cevap (CR: herhangi bir kusma ve öğürme durumunun görülmemesi ve herhangi bir tedavi edici ilaç kullanılmaması olarak tanımlanır) palonosetron grubundaki hastaların %78,2’sinde ve ondansetron grubundaki hastaların %82,7’sinde elde edilmiştir. Önceden belirlenen % -10’luk ‘‘non-inferiority’’ sınırı göz önünde bulundurulduğunda, stratum ayarlı Mantel-Haenszel istatistiksel ‘‘non-inferiority’’ güven aralığı, tam yanıt (CR), birincil etkinlik bitiş noktasında fark için [%-10,5, 1,7] bulunmuştur. Bu nedenle ‘‘non-inferiority’’, etkinlik bakımından faklı olmadıkları, gösterilememiştir. Her iki tedavi grubunda da yeni bir güvenlik endişesi ortaya çıkmamıştır.

Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2’ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Palonosetron hidroklorür beyazdan kirli beyaza renkli kristalize tozdur. Suda ve propilen glikolde çözünür, etanol ve 2-propanolde az çözünür. PALONEX enjeksiyonluk çözelti, steril, berrak, renksiz, izotonik, tamponlanmış bir çözeltidir. Çözeltinin pH değeri 4,5- 5,5’tir.

Emilim:

İntravenöz uygulamayı takiben, plazma konsantrasyonlarındaki başlangıçtaki ani azalmayı takiben yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı ömrü ile vücuttan yavaş bir şekilde atılır. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$) genellikle doz ile orantılı olup, sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında 0,3-90 mikrogram/kg doz aralığındadır.

Gün aşırı 3 doz 0,25 mg palonosetronun 11 testis kanseri hastasına intravenöz uygulanmasını takiben 1. gün ila 5. gün arasındaki ortalama plazma konsantrasyonu artışı %42 ± %34’dü. 3 gün boyunca günde bir kez 0,25 mg palonosetronun 12 sağlıklı gönüllüye intravenöz uygulanmasını takiben 1. gün ila 3. gün arasındaki ortalama plazma palonosetron konsantrasyonu artışı %110± %45’ti.

Farmakokinetik simülasyonlar ardışık üç gün boyunca günde bir kez 0,25 mg intravenöz palonosetron uygulamasına genel maruz kalımın ($EAA_{0-\infty}$) 0,75 mg intravenöz tek doz palonosetron uygulaması ile benzer olduğunu, ancak 0,75 mg tek doz uygulamanın C_{maks}’ının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Dağılım:

Palonosetron önerilen dozlarda vücutta yaygın olarak dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 6,9-7,9 L/kg’dır. Palonosetron’un yaklaşık %62’si plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Palonosetron, yaklaşık %40'ı böbrek yoluyla, yaklaşık %50'si palonosetron'un $5HT_3$ reseptör antagonist aktivitesinin %1'den daha azına sahip olan iki primer metabolite dönüştüğü ikili bir yol ile elimine edilir. *In vitro* metabolizma çalışmaları palonosetronun CYP2D6 ve daha az olmak üzere, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri ile metabolize edildiğini göstermiştir. Klinik farmakokinetik parametreler, CYP2D6 substratlarının yavaş ve hızlı metabolize edicileri arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Palonosetron klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmez ya da indüklemez.

Eliminasyon:
10 mikrogram/kg [^{14}C]-palonosteron'un tek bir intravenöz dozundan sonra, dozun yaklaşık %80'i 144 saat içinde idrar yoluyla değişmemiş aktif madde olarak atılmıştır. Bu da verilen dozun %40'ına eşdeğerdir. Sağlıklı gönüllülere tek doz intravenöz bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi 173 ± 73 mL/dk. ve renal klerens 53 ± 29 mL /dk'dır. Toplam vücut klerensinin düşük ve dağılım hacminin büyük olması, plazmada yaklaşık 40 saat'lik eliminasyon yarı-ömür ile sonuçlanır. Hastaların %10'u 100 saatten daha fazla bir ortalama eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılarda: Yaş, palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Tek dozluk i.v. Palonosetronun farmakokinetik verileri, 10 µg/kg veya 20 µg/kg ilaç alan pediyatrik kanser hastalarının (n=280) bir alt kümesinden elde edilmiştir.

Doz
10 µg/kg'dan 20 µg/kg'a çıkarıldığı zaman, ortalama AUC'de dozla orantılı bir artış gözlemlenmiştir. Palonosetron 20 µg/kg'ın sonraki tek dozluk intravenöz infüzyonunda, 15 dakikalık infüzyonun bitiminde raporlanan plazma pik konsantrasyonları (CT), tüm yaş gruplarında bir hayli değişkendi ve 6 yaşından küçük hastalarda, daha büyük pediyatrik hastalarda olduğundan daha düşük olma eğilimindeydi. Ortalama yarı-ömür tüm yaş gruplarında 29,5 idi ve 20 µg/kg'lık uygulamadan sonra yaş grupları arasında yaklaşık 20 ila 30 saat arasında değişmekte idi.

12 ila 17 yaşlarındaki hastalardaki toplam vücut klerensi (L/saat/kg), sağlıklı yetişkinlerdekine benzerdi. Dağılma hacminde, L/kg olarak ifade edildiğinde, belirgin farklılıklar yoktu.

Tablo 4: 15 dakika boyunca 20 µg/kg Palonosetronun intravenöz infüzyonu sonrasında Pediyatrik Kanser Hastalarında ve intravenöz bolus ile 3 ve 10 µg/kg palonosetron dozları alan Yetişkin Kanser Hastalarında Farmakokinetik Parametreler

	Pediyatrik Kanser Hastaları[a]				**Yetişkin Kanser Hastaları[b]**	
	2 yaşından küçük	**2- 6 yaş arası**	**6-12 yaş arası**	**12- 17 yaş arası**	**3.0 µg/kg**	**10 µg/kg**
	N=3	**N=5**	**N=7**	**N=10**	**N=6**	**N=5**
$AUC_{0-\infty}$, saat·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)
$t_{½}$, saat	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**
Klerens [c], L/saat/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)
Dağılım hacmi [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] Orta değer olan T1/2 hariç, PK parametreleri Geometrik Ortalamaya (CV) göre ifade edilmiştir.
[b] PK parametreleri Aritmetik ortalamaya (SD) göre ifade edilmiştir.
[c] Pediyatrik hastalarda Klerens ve Dağılım hacmi, hem 10 µg /kg hem de 20 µg /kg doz gruplarında ağırlığa göre ayarlanarak hesaplanmıştır. Yetişkinlerde, farklı doz seviyeleri sütun başlıklarında belirtilmiştir.
[d] Yetişkin kanser hastaları için V_z (Dağılım hacmi) raporlanırken, pediyatrik kanser hastaları için V_{ss} (Kararlı hal dağılım hacmi) raporlanmıştır.

Böbrek yetmezliği: Hafiften ortaya böbrek yetmezliği palonosetron farmakokinetik parametrelerini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi böbrek yetmezliği renal klerensi düşürür, ancak bu hastalarda total vücut klerensi sağlıklı gönüllülerle benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyaliz hastalarında farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında palonosetron total vücut klerensini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan kişilerde, palonosetronun yarılanma ömrü ve ortalama sistemik maruziyeti artar ancak bu doz ayarlamasını gerektirmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Non-klinik çalışmalardaki etkiler, sadece klinik kullanım ile az ilişki gösteren maksimum insan maruziyetini aşmanın yeterli olduğu maruziyette gözlendi.

Klinik olmayan çalışmalar, sadece çok yüksek konsantrasyonlardaki palonosetronun ventrikülün de- ve re-polarizasyon ve aksiyon potansiyel süresine katkısı olan iyon kanallarını bloke edebileceğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, gebeliğe, embriyonal/fötal gelişmeye, doğum ya da postnatal gelişmeye dair direkt ya da indirekt zararlı etkilerin olmadığını göstermiştir. Plasenta geçişi konusunda, hayvan çalışmalarında sadece sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.6).

Palonosetron mutajenik değildir. Yüksek dozda palonosetron (her doz insan terapötik maruziyetinin en az 30 katına neden olur) iki yıl süresince günlük olarak uygulanmıştır ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oranında artış görülmüş, endokrin neoplazmlar (tiroid, hipofiz, pankreas ve adrenal medullada bulunan) ve deri tümörlerine sebep olmuş fakat farelerde böyle bir etki görülmemiştir. Mekanizmanın temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak uygulanan yüksek dozlar sebebiyle ve PALOXEX'in insanlarda tek bir uygulama için kullanılması, bu bulguların klinik kullanım ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Disodyum edetat
Sodyum sitrat
Sitrik asit monohidrat
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için)
Hidroklorik asit çözeltisi (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

PALONEX enjeksiyon sırasında diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

PALONEX 25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır. Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır. Flakon açıldıktan sonra kullanılmayan kısmı saklanmamalıdır. (bkz. Bölüm6.6).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı kırmızı bromobütil tıpa üzerinde Al kapüşonlu kırmızı renkli PP flip-off kapak ile kapatılmış renksiz tip I cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.
Sadece tek bir kullanım içindir, kullanılmamış çözeltiler atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ulaş OSB Mah. D100 Cad. No:28/1, Ergene 2 OSB
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: (0282) 655 55 05

8. RUHSAT NUMARASI

2017/559

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 03.08.2017
Ruhsat yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ