

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aloxi[®], 250 mikrograma/5 mL, rastvor za injekciju
INN: palonosetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 50 mikrograma palonosetrona (u obliku palonosetron-hidrohlorida).
Jedna bočica sa 5mL rastvora za injekciju sadrži 250 mikrograma palonosetrona (u obliku palonosetron-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor, bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Aloxi je indikovano za primenu kod odraslih osoba za:

- prevenciju akutne mučnine i povraćanja usled primene visoko emetogene hemioterapije malignih neoplazmi,
- prevenciju mučnine i povraćanja usled primene umereno emetogene hemioterapije malignih neoplazmi.

Lek Aloxi je indikovano za primenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 meseca i starijih za:

- prevenciju akutne mučnine i povraćanja usled primene visoko emetogene hemioterapije malignih neoplazmi i prevenciju mučnine i povraćanja usled primene umereno emetogene hemioterapije malignih neoplazmi.

4.2. Doziranje i način primene

Aloxi se primenjuje pre primene hemioterapije. Ovaj lek treba da primeni zdravstveni radnik pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Doziranje

Odrasli

250 mikrograma palonosetrona u vidu pojedinačne intravenske bolus injekcije primenjuje se oko 30 minuta pre početka hemioterapije. Aloxi, rastvor za injekciju treba davati tokom 30 sekundi.

Efikasnost leka Aloxi u prevenciji mučnine i povraćanja izazvanih visoko emetogenom hemioterapijom može se povećati primenom kortikosteroida pre hemioterapije.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti (uzrasta od 1 meseca do 17 godina)

Doza od 20 mikrograma/kg palonosetrona (maksimalna ukupna doza ne sme da prelazi 1500 mikrograma) daje se u vidu jedne intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta, sa početkom približno 30 minuta pre hemioterapije.

Bezbednost i efikasnost primene leka kod dece mlađe od 1 meseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Postoje ograničeni podaci o primeni leka Aloxi za prevenciju mučnine i povraćanja kod dece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Za sada nema podataka da li je potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, koji su na hemodijalizi.

Način primene

Za intravensku primenu

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kako palonosetron može produžiti vreme prolaska sadržaja kroz debelo crevo, pacijente koji u istoriji bolesti imaju konstipaciju ili su imali subakutnu crevnu opstrukciju treba pratiti posle primene leka. Zabeležena su dva slučaja konstipacije sa fekalnom impakcijom koja su zahtevala hospitalizaciju, a koja su povezana sa primene 750 mikrograma palonosetrona.

Nijedna ispitivana doza palonosetrona nije dovela do klinički značajnog produženja QTc intervala.

Specifična detaljna studija QT/QTc je sprovedena kod zdravih dobrovoljaca da bi se dobili konačni podaci o uticaju palonosetrona na QT/QTc (videti odeljak 5.1).

Međutim, kao i kod drugih 5-HT₃ antagonista, potreban je oprez kod primene palonosetrona kod pacijenata koji imaju ili kod kojih je verovatno da će doći do produženja QT intervala. To uključuje pacijente sa istorijom (u ličnoj ili porodičnoj anamnezi) produženja QT intervala, poremećajem elektrolitnog statusa, kongestivnom srčanom insuficijencijom, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti, kao i pacijenti koji primenjuju antiaritmike ili druge lekove koji produžavaju QT interval ili dovode do poremećaja elektrolitnog statusa. Hipokalemiju i hipomagnezemiju treba tretirati pre primene antagonista 5-HT₃.

Bilo je izveštaja o razvoju serotoninskog sindroma tokom primene antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje pacijenta zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninskom sindromu.

Lek Aloxi ne treba koristiti u prevenciji ili lečenju mučnine i povraćanja u danima nakon hemioterapije, ako nije povezana sa primenom druge hemioterapije.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, tj. u suštini ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Palonosetron se najvećim delom metaboliše preko CYP2D6, uz neznatno učešće CYP3A4 i CYP1A2 izoenzima. Na osnovu in vitro studija, palonosetron ne inhibira niti indukuje citohrom P450 izoenzime u klinički relevantnim koncentracijama.

Hemioterapijski agensi

Rezultati prekliničkih studija pokazuju da palonosetron ne inhibira antitumorsku aktivnost pet ispitivanih hemioterapijskih agenasa (cisplatin, ciklofosamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

Metoklopramid

Kliničkom studijom nije utvrđeno ispoljavanje značajne farmakokinetičke interakcije između pojedinačne intravenske doze palonosetrona i koncentracije oralnog metoklopramida u stanju dinamičke ravnoteže, koji je CYP2D6 inhibitor.

CYP2D6 induktori i inhibitori

Rezultati populacione farmakokinetičke analize ukazuju da istovremena primena palonosetrona i CYP2D6 induktora (deksametazon i rifampicin) ili inhibitora (amjodaron, celekoksib, hlorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, hinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin) nema značajnijeg uticaja na klirens palonosetrona.

Kortikosteroidi

Istovremena primena palonosetrona i kortikosteroida je bezbedna.

Serotonergički lekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izveštaja o razvoju serotoninskog sindroma nakon istovremene primene antagonista 5-HT₃ i drugih serotonergičkih lekova (uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Drugi lekovi

Istovremena primena palonosetrona i analgetika, antiemetika/sredstvima protiv mučnine, spazmolitika i antiholinergika je bezbedna

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonosetronu tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne uticaje na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj. Iz studija na životinjama postoje samo ograničeni podaci o prolasku palonosetrona kroz placentu (videti odeljak 5.3).

Nema iskustava sa primenom palonosetrona u trudnoći, tako da palonosetron ne treba davati trudnicama, osim ukoliko lekar proceni da je neophodno.

Dojenje

Budući da nema podataka o prelazu palonosetrona u majčino mleko, tokom terapije ovim lekom treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju palonosetrona na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije koje bi vršile procenu uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kako palonosetron može izazvati vrtoglavicu, pospanost ili zamor, pacijenta treba upozoriti da je potreban oprez pri vožnji ili rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tokom kliničkih ispitivanja ovog leka primenjenog u dozi od 250 mikrograma kod ukupno 633 pacijenta, najčešće uočene neželjene reakcije za koje je moguće da su povezane sa primenom leka Aloxi, rastvor za injekciju, bile su glavobolja (9%) i konstipacija (5%).

Tokom kliničkih studija uočene neželjene reakcije, procenjene kao moguće ili verovatno povezane sa primenom leka Aloxi, klasifikovane su kao česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ili povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Veoma retke ($< 1/10000$) neželjene reakcije su prijavljene u postmarketinškom periodu.

U okviru svake podele po učestalosti, neželjene reakcije su navedene od najozbiljnijih do manje ozbiljnih

Sistem organa	Česte neželjene reakcije ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremene neželjene reakcije ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Veoma retke neželjene reakcije ° ($< 1/10000$)
Imunski poremećaji			Preosetljivost, anafilaksa, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i šok
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperkalijemija, poremećaji metabolizma, hipokalcijemija, hipokalijemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjenje apetita	
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, euforično raspoloženje	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica	Somnolencija, nesanica, parestezija, hipersomnija, periferna senzorna neuropatija	
Poremećaji oka		iritacija oka, ambliopija	
Poremećaji uha i labirinta		kinetoza, tinitus	
Kardiološki poremećaji		tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija, diskoloracija vena, distenzija vena	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		štucanje	
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, dijareja	dispepsija, bol u donjem delu abdomenu, bol u gornjem delu abdomena, suvoća usta, flatulencija	
Hepatobilijarni		hiperbilirubinemija	

poremećaji			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alergijski dermatitis, pruritični osip (osip praćen svrabom)	
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva		artralgija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		retencija urina, glikozurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija, pireksija, zamor, osećaj vrućine, simptomi slični gripu	reakcija na mestu primene injekcije*
Ispitivanja		porast koncentracije transaminaza, produžen QTc na EKG-u	

°Iz postmarketinškog iskustva

*Uključuje osećaj žarenja, induraciju, nelagodnost i bol

Pedijatrijska populacija

Tokom pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, za prevenciju akutne mučnine i povraćanja usled primene visoko emetogene ili umereno emetogene hemioterapije, 402 pacijenta su primila pojedinačnu dozu palonosetrona (3, 10 ili 20 mikrograma/mL). Sledeće česte i povremene neželjene reakcije su prijavljene tokom primene pakosetrona, nijedna sa učestalošću >1%:

Sistem organa	Česte neželjene reakcije (≥1/100 i <1/10)	Povremene neželjene reakcije (≥1/1000 i <1/100)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica, diskinezija
Kardiološki poremećaji		Produženje QT intervala na elektrokardiogramu, poremećaj provodljivosti, sinusna tahikardija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj, dispneja, epistaksa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis, pruritus, kožni poremećaj, urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Pireksija, bol na mestu primene infuzije, reakcija na mestu primene infuzije, bol

Neželjene reakcije su procenjene kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali palonosetron do 4 hemioterapijska ciklusa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja.

U kliničkim studijama kod odraslih pacijenata primenjivane su doze do najviše 6 mg. U grupi koja je primala najveću dozu primećena je slična incidenca neželjenih reakcija kao kod ostalih grupa. Nisu zabeležene dozno-zavisne neželjene reakcije. Ukoliko dođe do predoziranja palonosetronom, što je malo verovatno, treba primeniti opšte mere i simptomatsku terapiju. Iako primena dijalize kod predoziranja palonosetronom nije ispitivana, zbog velikog volumena distribucije leka malo je verovatno da je efikasna.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije zabeležen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiemetici i sredstva protiv nauzeje; antagonisti serotonina (5-HT₃)

ATC šifra: A04AA05

Palonosetron je selektivni antagonist 5-HT₃ receptora, visokog afiniteta.

U dve randomizovane dvostruko slepe studije sa ukupno 1132 pacijenta koji su primali umereno emetogenu hemioterapiju (cisplatin ≤50mg/m², karboplatin, ciklofosfamid ≤ 1500mg/m² i doksorubicin >25mg/m²) vršeno je poređenje primene 250 mikrograma i 750 mikrograma palonosetrona sa primenom 32 mg ondansetrona (T_{1/2}=4h) ili sa primenom 100 mg dolasetrona (T_{1/2}=7,3h), primenjen prvog dana intravenski, bez deksametazona.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa ukupno 667 pacijenata koji su primali visoko emetogenu hemioterapiju (cisplatin ≥ 60mg/m², ciklofosfamid >1500mg/m² i dakarbazin) vršeno je poređenje primene 250 mikrograma i 750 mikrograma palonosetrona sa primenom 32mg ondansetrona, primenjen prvog dana intravenski. Kod 67% pacijenata dat je deksametazon profilaktički pre hemioterapije.

Ključne studije nisu bile dizajnirane da prate efikasnost palonosetrona u odloženoj pojavi mučnine i povraćanja. Antiemetičko dejstvo praćeno je tokom 0–24 sata, 24-120 sati i 0-120 sati. Rezultati studija primene leka kod umereno emetogene hemioterapije i visoko emetogene hemioterapije prikazani su u narednim tabelama.

Palonosetron se nije pokazao inferiornim u odnosu na komparatore u akutnoj fazi emeze kod pacijenata sa umerenim ili visoko emetogenim režimom.

Iako komparativna efikasnost palonosetrona u multiplim ciklusima hemioterapije nije pokazana kontrolisanim kliničkim studijama, 875 pacijenata uključenih u prethodne tri studije treće faze kliničkih ispitivanja, bilo je obuhvaćeno sledećom otvorenim studijom bezbednosti primene palonosetrona u dozi od 750 mikrograma tokom narednih 9 ciklusa hemioterapije. Ukupna bezbednost primene leka bila je ista tokom svih ciklusa.

Tabela 1: Procenat pacijenata^a prema dužini praćenja i odgovoru na terapiju palonosetronom u odnosu na terapiju ondansetronom kod umereno emetogene hemioterapije

	Palonosetron 250 mikrograma (n=189)	Ondansetron 32 mg (n=185)	Razlika	
	%	%	%	
Kompletan odgovor (nema emeze ni dodatne medikacije)				97.5% CI ^b
0 –24 sata	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24-120 sati	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]

0-120 sati	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)				p-vrednost ^c
0 –24 sata	76,2	65,4	10,8	NS
24-120 sati	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 sati	63,0	44,9	18,1	0,001
Bez mučnine (Likertova skala)				p-vrednost ^c
0 –24 sata	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 sati	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 sati	45,0	36,2	8,8	NS

^a ITT (*intent-to-treat*) kohorta

^b studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost Aloxi injekcija u odnosu na komparator.

^c *Hi-kvadrat* test, nivo značajnosti $\alpha=0,05$

Tabela 2: Procenat pacijenata^a prema dužini praćenja i odgovoru na terapiju palonosetronom u odnosu na terapiju dolasetronom kod umereno emetogene hemioterapije

	Palonosetron 250 mikrograma (n=185)	Dolasetron 100 miligrama (n=191)	Razlika	
	%	%	%	
Kompletnan odgovor (nema emeze niti dodatne medikacije)				97,5% CI ^b
0 –24 sata	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24-120 sati	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0-120 sati	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)				p-vrednost ^c
0 –24 sata	57,1	47,6	9,5	NS
24-120 sati	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 sati	41,8	30,9	10,9	0,027
Bez mučnine (Likertova skala)				p-vrednost ^c
0 –24 sata	48,7	41,4	7,3	NS
24-120 sati	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 sati	33,9	22,5	11,4	0,014

^a ITT (*intent-to-treat*) kohorta

^b studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost Aloxi injekcija u odnosu na komparator.

^c *Hi-kvadrat* test, nivo značajnosti $\alpha=0,05$

Tabela 3: Procenat pacijenata^a prema dužini praćenja i odgovoru na terapiju palonosetronom u odnosu na terapiju ondansetronom kod visoko emetogene hemioterapije

	Palonosetron 250 mikrograma (n=223)	Ondansetron 32 mg (n=221)	Razlika	
	%	%	%	
Kompletnan odgovor (nema emeze niti dodatne medikacije)				97,5% CI ^b
0 –24 sata	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24-120 sati	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0-120 sati	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)				p-vrednost ^c
0 –24 sata	56,5	51,6	4,9	NS
24-120 sati	40,8	35,3	5,5	NS
0-120 sati	37,7	29,0	8,7	NS

Bez mučnine (Likertova skala)			p-vrednost ^c	
0 –24 sata	53,8	49,3	4,5	NS
24-120 sati	35,4	32,1	3,3	NS
0-120 sati	33,6	32,1	1,5	NS

^a ITT (*intent-to-treat*) kohorta

^b studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost Aloxi injekcija u odnosu na komparator.

^c *Chi-square* Hi-kvadrat test, nivo značajnosti $\alpha=0,05$

Dejstvo palonosetrona na krvni pritisak, rad srca i EKG parametre uključujući i QTc bilo je uporedivo sa dejstvom ondansetrona i dolasetrona u kliničkim studijama prevencije mučnine i povraćanja usled primene hemioterapije (engl. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV). Rezultati nekliničkih studija pokazuju da palonosetron ima sposobnost da blokira jonske kanale koji su uključeni u ventrikularnu de- i repolarizaciju i da produži trajanje akcionog potencijala.

Dejstvo palonosetrona na QTc interval je ispitivano u dvostruko slepom, randomizovanom, paralelnom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontrolisanom ispitivanju odraslih muškaraca i žena. Cilj je bio da se proceni dejstvo i.v. primenjenog palonosetrona u pojedinačnim dozama od 0,25; 0,75 ili 2,25 mg na EKG kod 221 zdrave osobe. Rezultati studije su pokazali da nema uticaja na trajanje QT/QTc intervala kao ni na druge EKG intervale u dozama do 2,25 mg. Nisu uočene klinički značajne promene rada srca, atrioventrikularne (AV) provodljivosti i srčane repolarizacije.

Pedijatrijska populacija

Prevenција mučnine i povraćanja usled primene hemioterapije (CINV):

Bezbednost i efikasnost intravenske primene palonosetrona u pojedinačnim dozama od 3 mikrograma/kg i 10 mikrograma/kg su ispitivane u kliničkoj studiji kod 72 pacijenta u sledećim starosnim grupama: >28 dana do 23 meseca (12 pacijenata), 2 do 11 godina (31 pacijent) i 12 do 17 godina (29 pacijenata), koji dobijaju visoko ili umereno emetogenu hemioterapiju. Nije bilo bezbednosnih rizika pri primeni bilo koje od doza. Primarni parametar efikasnosti je bio broj pacijenata sa kompletnim odgovorom (engl. complete response – CR) (definisanim kao odgovor bez emeze i dodatne medikacije) tokom prva 24 sata nakon početka primene hemioterapije. Efikasnost nakon primene 10 mikrograma/kg palonosetrona u poređenju sa 3 mikrograma/kg palonosetrona bila je 54,1%, odnosno 37,1%.

Efikasnost leka Aloxi, u prevenciji mučnine i povraćanja usled primene hemioterapije kod pedijatrijskih pacijenata sa malignom neoplazmom, pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti, u kojem se pojedinačna intravenska infuzija palonosetrona upoređivala sa intravenskim režimom ondansetrona. Ukupno 493 pedijatrijska pacijenta, uzrasta od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umereno (69,2%) ili visoko emetogenu hemioterapiju (30,8%), lečena su palonosetronom u dozi od 10 mikrograma/kg (najviše 0,75 mg), palonosetronom u dozi od 20 mikrograma/kg (najviše 1,5 mg) ili ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta pre početka emetogene hemioterapije u 1. ciklusu. Većina pacijenata u svim terapijskim grupama prethodno je primala hemioterapiju (78,5%). Primenjene emetogene hemioterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin i daunorubicin. Uz hemioterapiju kod 55% pacijenata primenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod efikasnosti bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa hemioterapije, definisan kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog leka u prva 24 sata nakon početka hemioterapije. Efikasnost se zasnivala na dokazivanju neinferiornosti intravenski primenjenog palonosetrona u poređenju sa intravenskim ondansetronom. Kriterijumi neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5%, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonosetron minus intravenski ondansetron, bila veća od -15%. U grupama koje su primale palonosetron 10 mikrograma/kg i 20 mikrograma/kg i u grupi koja je primala ondansetron, udeo pacijenata sa potpunim odgovorom CR0-24h bio je 54,2%, 59,4% i 58,6%. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5% (Mantel-Haenszel-ov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR0-24h između palonosetrona u dozi od 20 mikrograma/kg i ondansetrona iznosio [-11,7%; 12,4%], doza palonosetrona od 20 mikrograma/kg dokazala je neinferiornost prema ondansetronu.

Iako je ovo ispitivanje pokazalo da je za prevenciju mučnine i povraćanja usled primene hemioterapije, pedijatrijskim pacijentima potrebna veća doza palonosetrona nego odraslim pacijentima, profil bezbednosti podudara se sa profilom ustanovljenim kod odraslih (videti poglavlje 4.8). Farmakokinetički podaci su navedeni u poglavlju 5.2.

Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja (PONV):

Sprovedena su dva pedijatrijska ispitivanja. Bezbednost i efikasnost intravenske primene palonosetrona u pojedinačnim dozama od 1 mikrogram/kg i 3 mikrograma/kg su poređene u kliničkoj studiji sa 150 pacijenata u sledećim starosnim grupama: >28 dana do 23 meseca (7 pacijenata), 2 do 11 godina (96 pacijenata) i 12 do 16 godina (47 pacijenata) koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji. Nije bilo bezbednosnih rizika ni u jednoj grupi pacijenata. Broj pacijenata bez emeze tokom 0-72 sata nakon operacije bio je sličan kao nakon primene palonosetrona 1 mikrogram/kg ili 3 mikrograma/kg (88% vs 84%).

Drugo pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično, dvostruko slepo, dvostruko maskirano, randomizovano ispitivanje neinferiornosti sa aktivnom kontrolom, sprovedeno na paralelnim grupama, u kojem se pojedinačna doza i.v. palonosetrona (1 mikrogram/kg, najviše 0,075 mg) upoređivala sa i.v. ondansetronom. Učestvovalo je ukupno 670 pedijatrijskih hirurških pacijenata uzrasta od 30 dana do 16,9 godina. Primarni ishod efikasnosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primene antiemetičkog simptomatskog leka) tokom prvih 24h posle operacije bio je postignut kod 78,2% pacijenata u grupi koja je primala palonosetron i 82,7% u grupi koja je primala ondansetron. Uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od -10%, prema Mantel-Haenszel-ovom statističkom intervalu pouzdanosti za neinferiornost prilagođenom za slojeve za razliku u primarnom ishodu, potpuni odgovor (CR), bio je [-10,5, 1,7%]; dakle, neinferiornost nije dokazana. Ni u jednoj lečenoj grupi nije bila ugrožena bezbednost.

Za informacije o primeni u pedijatriji, videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske primene, početni pad koncentracije leka u plazmi praćen je sporom eliminacijom iz tela sa srednjom vrednošću terminalnog poluvremena eliminacije od oko 40 sati. Srednja vrednost maksimalne koncentracije leka u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena (PIK 0-∞) dozno su proporcionalni u rasponu doza od 0,3-90 mikrograma/kg kod zdravih osoba i pacijenata sa malignom neoplazmom.

Nakon intravenske primene 0,25 mg palonosetrona jednom na svaka dva dana tokom 3 doze kod 11 pacijenata sa karcinomom testisa, prosečno (±SD) povećanje koncentracije u plazmi od 1. do 5. dana, bilo je 42±34%. Nakon intravenske primene 0,25 mg palonosetrona jednom dnevno tokom 3 dana kod 12 zdravih osoba, prosečno (±SD) povećanje koncentracije palonosetrona u plazmi od 1. do 3. dana, bilo je 110±45%.

Farmakokinetičke simulacije pokazuju da je ukupna izloženost (PIK 0-∞) 0,25 mg intravenski primenjenom palonosetronu, jednom dnevno tokom 3 uzastopna dana, slična pojedinačnoj intravenskoj dozi od 0,75 mg, iako je C_{max} vrednost pojedinačne doze od 0,75 mg bila veća.

Distribucija

Palonosetron se u preporučenoj dozi široko distribuira u organizmu sa volumenom distribucije od oko 6,9 do 7,9 L/kg. Oko 62% palonosetrona se vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Palonosetron se eliminiše na dva načina: oko 40% eliminiše se preko bubrega, a oko 50% metaboliše se u obliku dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1% aktivnosti palonosetrona kao antagoniste 5-HT₃ receptora. In vitro metaboličke studije pokazale su da su izoenzimi CYP2D6 i u manjoj meri CYP3A4 i CYP1A2 uključeni u metabolizam palonosetrona. Međutim, klinički farmakokinetički parametri nisu značajno različiti kod osoba sa nedovoljnim i ekstenzivnim metabolizmom posredstvom CYP2D6 izoenzima. Palonosetron ne inhibira niti indukuje izoenzime citohroma P450 u klinički relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Posle pojedinačne intravenske doze 10 mikrograma/kg [14C] palonosetrona, oko 80% unete doze nađeno je ponovo u urinu tokom 144 sata, pri čemu oko 40% primenjene doze predstavlja palonosetron kao nepromenjena aktivna supstanca. Posle pojedinačne intravenske bolus injekcije kod zdravih osoba, ukupni telesni klirens palonosetrona bio je $173 \pm 73 \text{ mL/min}$, a bubrežni klirens bio je $53 \pm 29 \text{ mL/min}$. Niski ukupni telesni klirens i veliki volumen distribucije uzrokuju terminalno poluvreme eliminacije iz plazme od oko 40 sati. Kod oko deset procenata pacijenata srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije duža je od 100 sati.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starije osobe

Farmakokinetika palonosetrona kod starijih osoba nije izmenjena, nije potrebno prilagođavanje doze.

Pol

Pol ne utiče na farmakokinetiku palonosetrona, nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci za pojedinačnu i.v. dozu leka Aloxi dobijeni su iz podgrupe pedijatrijskih pacijenata sa malignom neoplazmom (n= 280) koji su primili 10 mikrograma/kg ili 20 mikrograma/kg. Kada je doza povećana sa 10 mikrograma/kg na 20 mikrograma/kg zapažen je porast srednje vrednosti PIK-a proporcionalan dozi. Nakon jednokratne intravenske infuzije leka u dozi od 20 mikrograma/kg, maksimalne koncentracije leka u plazmi (CT) zabeležene na kraju 15-minutne infuzije bile su visoko varijabilne u svim starosnim grupama i kod pacijenata uzrasta <6 godina kretale su se u nižim vrednostima nego kod starijih pedijatrijskih pacijenata. Srednje poluvreme eliminacije iznosilo je 29,5 sati u svim starosnim grupama i nakon primene doze od 20 mikrograma/kg raspon je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim starosnim grupama.

Ukupni telesni klirens (L/h/kg) kod pacijenata uzrasta od 12 do 17 godina bio je sličan onome kod zdravih odraslih osoba. Nije bilo prividnih razlika u volumenu distribucije kada je izražen u L/kg.

Tabela 4: Farmakokinetički parametri kod pedijatrijskih pacijenata sa malignom neoplazmom nakon intravenske infuzije palonosetrona u dozi od 20 mikrograma/kg tokom 15 minuta i kod odraslih pacijenata sa malignom neoplazmom koji su primili palonosetron u dozi od 3 i 10 mikrograma/kg u intravenskoj bolus injekciji

	Pedijatrijski pacijenti sa karcinomom ^a				Odrasli pacijenti sa karcinomom ^b	
	< 2 god	2 do < 6 god	6 do < 12 god	12 do <17 god	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC_{0-∞}, h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t_½, sati	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

Klirens^c, L/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen distribucije^{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 Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za $t_{1/2}$ koji je medijana.

^b Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

^c Klirens i volumen distribucije kod pedijatrijskih pacijenata izračunati su prilagođeno telesnoj masi, kombinovano za obe dozne grupe od 10 mikrograma/kg i 20 mikrograma/kg. Za odrasle pacijente različite doze naznačene su u naslovima kolona.

^d Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) naveden je za pedijatrijske pacijente sa malignom neoplazmom, a konačni volumen distribucije (V_z) za odrasle pacijente sa malignom neoplazmom.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umereno oštećenje bubrega ne utiče značajno na farmakokinetiku palonosetrona. Teško oštećenje bubrega smanjuje bubrežni klirens, ali ukupni telesni klirens kod ovih pacijenata sličan je kao kod zdravih osoba. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Nema podataka o farmakokinetici leka kod pacijenata na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje jetre ne utiče značajno na ukupni telesni klirens palonosetrona u poređenju sa zdravim osobama. Iako su terminalno poluvreme eliminacije i srednja vrednost koncentracije leka u krvi povećani kod osoba sa teškim oštećenjem jetre, nije potrebna redukcija doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja su rađena samo sa dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih za ljude, i imaju mali klinički značaj.

Pretkliničke studije ukazuju da palonosetron, samo u vrlo velikim koncentracijama, može da blokira jonske kanale, uključene u depolarizaciju i repolarizaciju komora i da produži trajanje akcionog potencijala.

Rezultati studija na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka na trudnoću, razvoj embriona/ploda, porođaj ili postnatalni razvoj. Za sada su dostupni oskudni podaci o prolazu palonosterona kroz placentu (videti poglavlje 4.6)

Palonosteron nema mutageni potencijal. Velike doze palonosetrona (bar 30 puta veće od terapijskih doza kod ljudi) primenjivane svakodnevno tokom dve godine prouzrokovale su povećanu stopu tumora jetre, endokrinih tumora (štitaste žlezde, hipofize, pankreasa, nadbubrežnih žlezda) i tumora kože kod pacova, ali ne i kod miševa. Tačni mehanizmi još nisu potpuno poznati, ali usled velikih doza koje su ovde primenjivane, i činjenice da se lek Aloxi primenjuje kod ljudi kao pojedinačna doza, navedeni nalazi ne smatraju se značajnim za kliničku praksu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
Dinatrijum-edetat;
Natrijum-citrat;
Limunska kiselina, monohidrat;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja

Nakon prvog otvaranja, lek treba odmah upotrebiti.

Po otvaranju bočice, neiskorišćen rastvor treba odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja..

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Aloxi, rastvor za injekciju, 250 mikrograma/5 mL:

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I) sa sa čepom od silikonizovane hlorbutil gume sa aluminijskom kapičicom i plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za jednokratnu primenu, svu neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00157-22-003

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.01.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.