

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

PALO SALA, 250 mikrograma/5 mL, rastvor za injekciju  
INN: palonosetron

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 50 mikrograma palonosetrona (u obliku palonosetron-hidrohlorida).  
1 bočica sa 5 mL 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.  
pH rastvora je između 4,5 i 5,5 i osmolarnost je između 250 i 375 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek PALO SALA 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 PALO SALA 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 nači primene

Lek PALO SALA 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 približno 30 minuta pre početka hemioterapije. Lek PALO SALA treba davati tokom 30 sekundi.

Efikasnost leka PALO SALA 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 palonosetrona 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 fazi oboljenja bubrega, koji su na hemodijalizi.

#### **Način primene**

Za intravensku upotrebu.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci 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 sa znacima subakutne crevne opstrukcije 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.

Pri svim dozama u kojima je ispitivan, palonosetron nije doveo 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-HT<sub>3</sub> antagonista potreban je oprez kod primene palonosetrona kod pacijenata koji imaju ili kod kojih je verovatno da će doći do produženja QT interval. To uključuje pacijente sa ličnom ili porodičnom anamnezom produženja QT interval, poremećajem elektrolitnog statusa, kongestivnom srčanom insuficijencijom, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti, kao i pacijente koji primenjuju antiaritmike ili druge lekove koji produžavaju QT interval ili dovode do poremeća elektrolitnog statusa. Hipokalemiju i hipomagnezemiju treba korigovati pre primene antagonista 5-HT<sub>3</sub>.

Bilo je izveštaja o razvoju serotoninskog sindroma tokom primene antagonista 5-HT<sub>3</sub> antagonista, bilo samih ili u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje pacijenta zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninskom sindromu.

Lek PALO SALA 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 pri klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira niti indukuje citohrom P450 izoenzime.

#### *Hemioterapijski lekovi*

Rezultati prekliničkih studija pokazuju da palonosetron ne inhibira antitumorsku aktivnost pet ispitivanih hemioterapijskih lekova (cisplatin, ciklofosfamid, 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 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-HT<sub>3</sub> 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, spazmolitika i antiholinergika je bezbedna.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenja**

#### *Trudnoća*

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonosetronu tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetna dejstva na trudnoću, embrionalno/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Iz studija na životinjama dostupni su 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*

S obzirom na to da nema podataka o izlučivanju palonosetrona u majčino mleko, tokom terapije ovim lekom treba prekinuti dojenje.

#### *Plodnost*

Nema podataka o uticaju palonosetrona na plodnost.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije uticaja palonosetrona 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 PALO SALA bile su glavobolja (9%) i konstipacija (5%).

Tokom kliničkih studija uočene neželjene reakcije, procenjene kao moguće ili verovatno povezane sa primenom leka PALO SALA, 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 prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Česte neželjene reakcije ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Povremene neželjene reakcije ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Veoma retke neželjene reakcije <sup>o</sup> ( $< 1/10000$ )
Poremećaj imunskog sistema			Preosetljivost, anafilaksa, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i šok
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiperkalijemija, poremećaj metabolizma, hipokalcemija, hipokalemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjenje apetita	
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, euforično raspoloženje	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	Pospanost, nesanica, parestezija, hipersomnija, periferna senzorna neutropatija	
Poremećaji oka		Iritacija oka, ambliopija	
Poremećaji uha i labirinta		Kinetozna, tinitus	
Kardiološki poremećaji		Tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija, promena boje vena, proširenje vena	
Respiratorni, torakalni i medijstinalni poremećaji		Štucanje	
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, diareja	Dispepsija, bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena, suvoća usta, flatulencija	
Heopatobilijarni poremećaji		Hiperbilirubinemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergični dermatitis, pruritični osip (osip praćen svrabom)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgiya	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Retencija urina, glikozurija	
Opšti poremećaji i		Astenija, pireksija, zamor,	Reakcije na mestu

<b>reakcije na mestu primene</b>		osećaj vrućine, simptomi slini gripu	primene injekcije*
<b>Ispitivanja</b>		Porast nivoa transaminaza, produžen QTc interval 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 palonosetrona, nijedna sa učestalošću >1%:

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Česte neželjene reakcije (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Povremene neželjene reakcije</b>
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica, diskinezija
Kardiološki poremećaji		Produženje QT interval na elektrokardiogramu, poremećaj provodljivosti, sinusna tahikardija
Respiratorni, torakalni i medistanijalni 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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 incidence neželjenih reakcija kao kod odraslih grupa. Nisu zabeležene dozvo-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 efektivna.

## Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata nije zabeležen nijedan slučaj predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antiemetici i sredstva protiv nauzeje; antagonisti serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

**ATC šifra:** A04AA05

Palonosetron je selektivni antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora, visokog afiniteta.

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

U randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa ukupno 667 pacijenata koji su primali visoko emetogenu hemioterapiju (koja je uključivala cisplatin ≥ 60 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamid >1500 mg/m<sup>2</sup> i dakarbazin) vršeno je poređenje primene 250 mikrograma i 750 mikrograma palonosetrona sa primenom 32 mg ondansetrona, primenjen prvog dana intravenski. Kod 67% pacijenata dat je deksametazon profilaktički pre hemioterapije.

Pivot 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 otvorenom 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<sup>a</sup> prema dužini praćenja i odgovoru na terapiju palonosetronom u odnosu na terapiju ondansetronom kod umereno emetogene hemioterapije**

	Palonosetron 250 mikrograma (n=189)	Ondansetron 32 miligrama (n=185)	Razlika	
	%	%	%	
<b>Kompletan odgovor (nema emeze ni dodatne medikacije)</b>			<b>97.5% CI<sup>b</sup></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%]
<b>Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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
<b>Bez mučnine (Likertova skala)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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

<sup>a</sup> ITT (*intent-to-treat*) kohorta

<sup>b</sup> studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost PALO SALA, rastvora za injekcije u odnosu na komparator.

<sup>c</sup> *Hi-kvadrat* test, nivo značajnosti  $\alpha=0,05$

**Tabela 2: Procenat pacijenata<sup>a</sup> 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	
	%	%	%	
<b>Kompletan odgovor (nema emeze ni dodatne medikacije)</b>			<b>97.5% CI<sup>b</sup></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%]
<b>Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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
<b>Bez mučnine (Likertova skala)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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

<sup>a</sup> ITT (*intent-to-treat*) kohorta

<sup>b</sup> studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost PALO SALA, rastvora za injekcije u odnosu na komparator.

<sup>c</sup> *Hi-kvadrat* test, nivo značajnosti  $\alpha=0,05$

**Tabela 3: Procenat pacijenata<sup>a</sup> prema dužini praćenja i odgovoru na terapiju palonosetronom u odnosu na terapiju ondasetronom kod visoko emetogene hemioterapije**

	Palonosetron 250 mikrograma (n=223)	Ondasetron 32 miligrama (n=221)	Razlika	
	%	%	%	
<b>Kompletan odgovor (nema emeze ni dodatne medikacije)</b>			<b>97.5% CI<sup>b</sup></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%]
<b>Kompletna kontrola (kompletan odgovor uz blagu mučninu)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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
<b>Bez mučnine (Likertova skala)</b>			<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>	
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

<sup>a</sup> ITT (*intent-to-treat*) kohorta

<sup>b</sup> studija je bila dizajnirana da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost palonosetrona, rastvora za injekcije u odnosu na komparator.

<sup>c</sup> *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 uzrsnim 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 prvih 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 palonosetrona 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/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin i daunorubicin. Uz hemioterapiju kod 55% pacijenata primenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni parametar praćenja bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa hemioterapije, definisan kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog leka u prvih 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 CR<sub>0-24h</sub> 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 CR<sub>0-24h</sub> 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 odeljak 4.8). Farmakokinetički podaci su navedeni u odeljku 5.2.

*Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja:*

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 uzrsnim 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 parametar praćenja efikasnosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primene antiemetičkog simptomatskog leka) tokom prva 24 sata 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 približno 40 sati. Srednja vrednost maksimalne koncentracije leka u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena ( $PIK_{0-\infty}$ ) 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 ( $\pm$ SD) povećanje koncentracije u plazmi od 1. do 5. dana, bilo je  $42\pm 34\%$ . Nakon intravenske primene 0,25 mg palonosetrona jednom dnevno tokom 3 dana kod 12 zdravih ispitanika, prosečno ( $\pm$ SD) povećanje koncentracije palonosetrona u plazmi od 1. do 3. dana, bilo je  $110\pm 45\%$ .

Farmakokinetičke simulacije pokazuju da je ukupna izloženost ( $PIK_{0-\infty}$ ) 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 približno 6,9 do 7,9 L/kg. Približno 62% palonosetrona se vezuje za proteine plazme.

### Biotransformacija

Palonosetron se eliminiše na dva načina: otprilike 40% eliminiše se preko bubrega, a približno 50% metaboliše se u obliku dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1% aktivnosti palonosetrona kao antagoniste 5-HT<sub>3</sub> 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 [<sup>14</sup>C] palonosetrona, približno 80% unete doze nađeno je ponovo u urinu tokom 144 sata, pri čemu približno 40% primenjene doze predstavlja palonosetron kao nepromenjena aktivna supstanca. Posle pojedinačne intravenske bolus injekcije kod zdravih ispitanika, ukupni telesni klirens palonosetrona bio je  $173\pm 73$  mL/min, a bubrežni klirens bio je  $53\pm 29$  mL/min. Niski ukupni telesni klirens i veliki volumen distribucije uzrokuju terminalno poluvreme eliminacije iz plazme od približno 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 palonosetrona 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 ( $C_T$ ) zabeležene na kraju 15-minutne infuzije bile su visoko varijabilne u svim uzrasnim grupama i kod pacijenata uzrasta <6 godina kretale su se u nižim vrednostima nego kod starijih pedijatrijskih pacijenata. Medijana poluvremena eliminacije iznosila je 29,5 sati u svim uzrasnim grupama i nakon primene doze od 20 mikrograma/kg raspon je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim uzrasnim 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 malignom neoplazmom <sup>a</sup>				Odrasli pacijenti sa malignom neoplazmom <sup>b</sup>	
	<2 god	2 do <6 god	6 do <12 god	12 do <17 god	3,0 mikrograma/kg	10 mikrograma/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
PIK <sub>0-∞</sub> , h·mikrograma/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 <sub>1/2</sub> , 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 <sub>c</sub> , 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, 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)

<sup>a</sup> Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za t<sub>1/2</sub> koji je medijana.

<sup>b</sup> Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V<sub>ss</sub>) naveden je za pedijatrijske pacijente sa malignom neoplazmom, a konačni volumen distribucije (V<sub>z</sub>) za odrasle pacijente sa malignom neoplazmom.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre ne utiče značajno na ukupni telesni klirens palonosetrona u poređenju sa zdravim osobama. Iako su terminalno poluvreme eliminacije i prosečna 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 veoma 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 uticaje leka na trudnoću, razvoj embriona/ploda, porođaj ili postnatalni razvoj. Za sada su dostupni oskudni podaci o prolazu palonosetrona kroz placentu (videti odeljak 4.6).

Palonosetron 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 palonosetron primenjuje kod ljudi kao pojedinačna doza, navedeni nalazi ne smatraju se značajnim za kliničku praksu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

D-manitol;  
Dinatrijum-edetat;  
Natrijum-citrat, dihidrat;  
Limunska kiselina, monohidrat;  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

*Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:*

Nakon prvog otvaranja, lek treba odmah upotrebiti, a neiskorišćen rastvor treba odbaciti.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa čepom od silikonizovane hlorbutil gume i aluminijumskom kapičicom sa belim polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica rastvora za injekciju (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

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**

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

#### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01170-18-001

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

Datum prve dozvole: 10.02.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2022.