

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLARON 250 µg/ 5 ml I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml çözelti 50 mikrogram palonosetrona eşdeğer 56.15 mikrogram palonosetron hidroklorür içerir.

Her bir PLARON 5 ml'lik çözelti flakonu, 250 mikrogram palonosetrona eşdeğer 280.75 mikrogram palonosetron hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

5 ml'lik çözeltide;

Mannitol PF	207,50 mg
Disodyum edetat	2,50 mg
Sodyum sitrat dihidrat	18,50 mg
Sitrik asit monohidrat	7,80 mg
Sodyum hidroksit	k.m (pH ayarlayıcı olarak kullanılır.)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PLARON yetişkinlerde;

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

## 4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

PLARON yalnızca kemoterapiden önce kullanılmalıdır. Bu tıbbi ürün, bir sağlık profesyoneli tarafından ve uygun tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. PLARON tek bir intravenöz bolus olarak, kemoterapi başlamadan yaklaşık 30 dakika önce uygulanır.

PLARON'nin ileri derecede emetojenik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önleme etkinliği, kemoterapiden önce uygulanan bir kortikosteroid ilavesi yoluyla artırılabilir.

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz kullanım içindir. PLARON 30 saniye içinde enjekte edilmelidir.

### **Özel Popülasyonlara İlişkin 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:**

Çocuklarda güvenliği ve etkinliği katlanmamıştır. Mevcut veriler bölüm 5.1 ve bölüm 5.2'de açıklanmaktadır. Ancak pozoloji için herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

#### **Geriatrik 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 bir çalışma yürütülmüştür. (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Ayrıca, diğer 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, QT aralığı uzaması olan veye

QT aralığı uzaması oluşumu olan eğilimi görülen hastalarda palonosetron kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu koşullar, kendisinde ve ailesinde QT uzaması geçmişi bulunan hastaları, elektrolit bozuklukları ,konjestif kalp yetmezliği ,bradiaritmisi, 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<sub>3</sub> antagonisti uygulanmadan önce hipokalemi ve hipomagnezemi durumu düzeltilmelidir.

Tek başına veya diğer serotonerjik ilaçlar[Selektif serotini geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) dahil] ile birlikte 5-HT<sub>3</sub> antagonistleri kullanımı sonucu serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir. Serotonin sendromu gibi belirtiler için hastanın uygun şekilde gözlenmesi önerilir.

PLARON 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.

PLARON 207,50 mg mannitol içermektedir, ancak bu miktar herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

#### **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 indüklemeyen 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):5-HT<sub>3</sub> antagonistleri ile birlikte diğer serotonerjik ilaçların (SSRI ve SNRI dahil) kullanımı sonucu serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir.

Diğer ilaçlar: Palonosetron analjezikler, antiemetik, antispazmodikler ve antikolinergik 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 PLARON 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 PLARON 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 ya da makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Palonosetron, baş dönmesine, uyku hali ya da halsizliğe sebep olduğundan, hastalar araç ve makine kullanırken ya da işlerken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

250 mikrogramlık bir dozda 633 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık rastlanan advers etkiler, 60 hastada baş ağrısı (% 9), 29 hastada konstipasyon (% 5) olarak gözlenmiştir.

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

Sıklık kategorileri aşağıdaki şekildedir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )

Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )

Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )

Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ )

Çok seyrek ( $< 1/10.000$ )

### **Bağıışıklık 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 hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anksiyete, öfori hali

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Uyku hali, uykusuzluk, parestezi, aşırı uyku hali, periferel sensoryal nöropati

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Gözde iritasyon, göz tembelliği

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hareket hastalığı (taşııt tutması), kulak çınlaması

### **Kardiyak hastalıkları**

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

### **Vasküler hastalıkları**

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

### **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hıçkırık

### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın: Konstipasyon, diyare

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

### **Hepato- bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, pruritik döküntü

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, glikozüri

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

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.

### Süpheli 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.tick.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.

Klinik çalışmalarda 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. PLARON ile muhtemel olmayan aşırı doz vakasında destekleyici bir tedavi uygulanmalıdır. Diyaliz çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak, büyük dağılım hacmi sebebiyle, diyalizin PLARON doz aşımında etkili bir tedavi olması muhtemel değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Antiemetikler ve Bulantıyı Önleyiciler, Serotonin (5HT<sub>3</sub>) Antagonistleri

ATC Kodu: A04AA05

Palonosetron, 5HT<sub>3</sub> reseptörünün seçici yüksek afiniteli reseptör antagonistidir.

Sisplatin ≤50mg/m<sup>2</sup>, karboplatin, siklofosfamid ≤1500 mg/m<sup>2</sup> ve doksorubisin >25 mg/ m<sup>2</sup> 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  $\geq 60\text{mg/m}^2$ , siklofosamid  $>1500\text{ mg/m}^2$  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<sup>a</sup>**

	<b>PLANOSETRON 250 mikrogram (n=189)</b>	<b>Ondansetron 32 miligram (n=185)</b>	<b>Delta</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Tam Cevap ( Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok) % 97.5 CI<sup>b</sup></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)
<b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)p- değeri<sup>c</sup></b>				
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
<b>Bulantı yok (Likert skalası) p-değeri<sup>c</sup></b>				
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

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğinin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. PLARON ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha =0.05$ .

**Tablo 2: Dolasetron karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi<sup>a</sup>**

	<b>PLANOSETRON 250 mikrogram (n=185)</b>	<b>Dolasetron 100 miligram (n=191)</b>	<b>Delta</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)% 97.5 CI<sup>b</sup></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)
<b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)p-değeri<sup>c</sup></b>				
0- 24 saat	57.1	47.6	9.5	NS
24- 120 saat	48.1	36.1	12.0	0.018
0- 120 saat	48.1	30.9	10.9	0.027
<b>Bulantı yok (Likert skalası)p- değeri<sup>c</sup></b>				
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

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. PLARON ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha =0.05$ .

**Tablo 3: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi<sup>a</sup>**

	<b>PLANOSETRON 250 mikrogram (n=223)</b>	<b>Ondansetron 32 miligram (n=221)</b>	<b>Delta</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)% 97.5 CI<sup>b</sup></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)
<b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)p- değeri<sup>c</sup></b>				
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
<b>Bulantı yok (Likert skalası)p- değeri<sup>c</sup></b>				
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

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğinin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. PLARON ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha =0.05$ .

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

Palonosteronun 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 güvenliği ve etkinliği orta ya da yüksek emetojenik kemoterapi alan aşağıdaki yaş gruplarındaki 72 hastada yapılan 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 uygulanması sonrasında etkinlik, 3 mikrogram/kg palonosetron uygulanmasına kıyasla sırasıyla %54.1 ve %37.1 idi. Farmaakokinetik bilgiler bölüm 5.2'de sunulmuştur.

#### Post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesi:

İntravenöz olarak tek doz uygulanan 1 mikrogram/kg ve 3 mikrogram/kg palonosetron güvenliği ve etkinliği elektif ameliyat geçiren aşağıdaki yaş gruplarındaki 150 hastada yapılan 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 grubunda 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)

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. PLARON enjeksiyonluk solüsyon, steril, berrak, renksiz, pirojensiz, izotonik, tamponlanmış bir çözeltidir. Çözeltinin pH değeri 4,5- 5,5'dur.

### 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 -  $\infty$ ) 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  $\%42 \pm \%34$ 'dü. 3 gün boyunca günde bir kez 0.25 mg palonosetron 12 sağlıklı gönüllüye intravenöz uygulanmasını takiben 1.gün ila 3.gün arasındaki ortalama plazma palonosetron konsantrasyonu artışı  $\%110 \pm \%45$ 'ti.

Farmakokinetik simülasyonlar ardışık üç gün boyunca günde bir kez 0.25 mg intravenöz palonosetron uygulamasına genel maruz kalımın (EAA -  $\infty$ ) 0.75 mg intravenöz tek doz palonosetron uygulaması ile benzer olduğunu ,ancak 0.75 mgtek 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 5HT3 reseptör antagonist aktivitesinin  $\%1$ 'den daha azına sahip olan iki primer metabolite dönüştüğü metabolize olduğu 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 [14C]-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 eşdeğerdır. Sağlıklı deneklere tek doz intravenöz bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi  $173 \pm 73$  ml/dk. ve renal klerens  $53 \pm 29$  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 Hastalar: Kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın görüldüğü pediyatrik hastaların tüm yaş gruplarında [(>28 günlük ila 23 aylık (11 hasta), 2 yaş ila 11 yaş (30 hasta) ve 12 yaş ila 17 yaş (29 hasta)] palonosetrona maruz kalma 3 mikrogram/kg ve 10 mikrogram/kg'lık doz seviyelerinde genellikle doz ile orantılıdır. Yaş grupları arasında vücut ağırlığındaki beklenen artış nedeniyle, klerens ve dağılım hacminde yaş artışı ile birlikte büyük ölçüde yükselme görülür. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömür değerleri 21-37 saat arasında değişmektedir ve doz veya yaşla değişiklik göstermemiştir. Cinsiyetin klerens, dağılım hacmi veya yarı-ömür üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız.

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 deneklerle benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyaliz hastalarında farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezlik, sağlıklı denekler 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 gözlemlendi.

Klinik olmayan çalışmalar, sadece çok yüksek konsantrasyonlardaki palonosetronun ventrikülün de- vere-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 iki yıl süresince günlük olarak uygulanmıştır ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oranında artış görülmüş, endokrin neoplazmlar ve deri tümörlerine sebep olmuş fakat farelerde böyle bir etki görülmemiştir. Mekanizmanın temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak uygulanan yüksek dozlar sebebiyle ve PLARON'nun insanlarda tek bir uygulama için kullanılması, bu bulguların klinik kullanım ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol PF

Disodyum edetat

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit monohidrat

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için)

Hidroklorik asit çözeltisi (pH ayarı için)

### **6.2 Geçimsizlikler**

PLARON enjeksiyon sırasında diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü 24 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

PLARON, 25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır.

Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözülüp 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**

Bromobütil silikonize kauçuk tıpa ve alüminyum kapağı olan gri renkli flip-off kapak, Tip I cam flakon, ambalajında 5 ml çözelti içeren 1 adet flakon şeklinde piyasaya sunulmaktadır.

### **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 her bir solüsyon atılmalıdır.

**7. RUHSAT SAHIBI:**

Platin Kimya Mümessillik ve Dış Ticaret Ltd. Şti  
Nöbethane Cad. Demirci İşhanı No:42  
5/28 34420 Sirkeci/İstanbul Türkiye

Tel: 0212 346 07 77

Faks: 0212 347 07 78

**8. RUHSAT NUMARASI**

2016/655

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

22.09.2016

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**