

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palonosetron Hospira 250 micrograme soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Palonosetron Hospira este indicat la adulți pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene
- prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene

Palonosetron Hospira este indicat la copiii și adolescenții începând de la vârsta de o lună, pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene și prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Palonosetron Hospira trebuie utilizat numai înaintea administrării chimioterapiei. Acest medicament trebuie administrat de către personal medical sub supraveghere medicală adecvată.

Doze

*Adulți*

Se administrează 250 micrograme de palonosetron în bolus unic intravenos cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei. Palonosetron Hospira trebuie injectat în decurs de 30 secunde.

Eficacitatea Palonosetron Hospira în prevenirea simptomelor de greață și vărsături induse de chimioterapia anticanceroasă înalt emetogenă poate fi amplificată prin asocierea unui corticosteroid, administrat înainte de chimioterapie.

*Populația vârstnică*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

## *Populatia pediatrica*

*Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani):*

Palonosetron 20 micrograme/kg (doza totală maximă nu trebuie să depășească 1500 micrograme) administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, timp de 15 minute, cu aproximativ 30 minute înainte de începerea chimioterapiei.

Siguranța și eficacitatea Aloxi la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Datele provenite din utilizarea palonosetronului în prevenirea grețurilor și vărsăturilor la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani sunt limitate.

## *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

## *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.  
Nu sunt disponibile date despre pacienți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare  
Intravenoasă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deoarece palonosetronul poate prelungi durata tranzitului intestinal la nivelul intestinului gros, pacienții cu antecedente de constipație sau cu semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrarea medicamentului. În asociere cu administrarea dozei de 750 micrograme de palonosetron s-au raportat două cazuri de constipație cu formare de fecalom, care au necesitat spitalizare.

Pentru toate dozele testate, palonosetronul nu a indus prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTc. S-a efectuat un studiu specific, complet, privind QT/QTc, la voluntari sănătoși, pentru obținerea unor date finale care să demonstreze efectul palonosetronului asupra QT/QTc (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, ca și în cazul altor antagoniști ai 5-HT<sub>3</sub>, se recomandă utilizarea cu precauție a palonosetronului la pacienți care prezintă sau care sunt predispuși să prezinte prelungirea intervalului QT. Acest grup include pacienți cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere, precum și pacienți care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care provoacă prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice. Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării antagonistului de receptor 5-HT<sub>3</sub>.

Au existat raportări privind apariția sindromului serotoninergic în cazul administrării antagoniștilor 5-HT<sub>3</sub> în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente serotoninergice (incluzând inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților în vederea detectării simptomelor asemănătoare sindromului serotoninergic.

Palonosetron Hospira nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul greții sau vărsăturilor în zilele successive chimioterapiei, dacă nu se asociază cu administrarea altei chimioterapii.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, deci este practic „fără sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6 și, în mai mică măsură, de izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul, în concentrații semnificative din punct de vedere clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

##### Medicamente chimioterapice

În studiile preclinice, palonosetronul nu a inhibat activitatea antitumorală a celor cinci medicamente chimioterapice testate (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina și mitomicina C).

##### Metoclopramida

Într-un studiu clinic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative între palonosetronul administrat intravenos în doză unică și concentrația la starea de echilibru a metoclopramidei administrată pe cale orală, care este un inhibitor al CYP2D6.

##### Inductori și inhibitori ai CYP2D6

Într-o analiză farmacocinetică populațională s-a demonstrat că nu a existat niciun efect semnificativ asupra clearance-ului palonosetronului atunci când a fost administrat în asociere cu inductori (dexametazonă și rifampicină) și inhibitori (inclusiv amiodaronă, celecoxib, clorpromazină, cimetidină, doxorubicină, fluoxetină, haloperidol, paroxetină, chinidină, ranitidină, ritonavir, sertralina sau terbinafină) ai CYP2D6.

##### Corticosteroizi

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu corticosteroizi.

##### Medicamente serotoninergice (de exemplu ISRS și IRSN)

Au existat raportări privind apariția sindromului serotoninergic în urma administrării concomitente a antagoniștilor 5-HT<sub>3</sub> și a altor medicamente serotoninergice (incluzând ISRS și IRSN).

##### Alte medicamente

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu medicamente analgezice, antiemetice/medicamente pentru combaterea senzației de greață, antispastice și anticolinergice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Pentru palonosetron nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Nu există experiență privind administrarea palonosetronului la om în timpul sarcinii. Prin urmare, palonosetronul nu trebuie utilizat la femei gravide decât dacă medicul consideră că administrarea medicamentului este esențială.

##### Alăptarea

Deoarece nu există date referitoare la excreția palonosetronului în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul terapiei.

##### Fertilitatea

Nu există date privind afectarea fertilității de către palonosetron.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Deoarece palonosetronul poate produce amețeli, somnolență sau fatigabilitate, pacienții trebuie atenționați despre aceste efecte, în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice la adulți, în care s-a utilizat doza de 250 micrograme (la un număr total de 633 de pacienți), reacțiile adverse observate cel mai frecvent, cel puțin posibil asociate administrării de palonosetron, au fost cefaleea (9 %) și constipația (5 %).

În studii clinice s-au observat următoarele reacții adverse (RA) ca fiind posibil sau probabil asociate administrării de palonosetron. Acestea au fost clasificate ca frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), sau mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ). Reacții adverse foarte rare ( $< 1/10000$ ) au fost raportate după introducerea medicamentului pe piață.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Aparate, sisteme și organe          | RA frecvente<br>( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ) | RA mai puțin frecvente<br>( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )  | RA foarte rare <sup>o</sup><br>( $< 1/10000$ )                                |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar   |  |   | Hipersensibilitate, anafilaxie, reacții anafilactice / anafilactoidice și șoc |
| Tulburări metabolice și de nutriție |  | Hiperpotasemie, tulburări metabolice, hipocalcemie, hipokaliemie, anorexie, hiperglicemie, diminuarea apetitului                  |   |
| Tulburări psihice                   |  | Anxietate, stare euforică   |   |
| Tulburări ale sistemului nervos     | Cefalee<br>Amețeli                           | Somnolență, insomnie, paretezii, hipersomnie, neuropatie senzorială periferică  |   |
| Tulburări oculare                   |  | Iritație oculară, ambliopie   |   |
| Tulburări acustice și vestibulare   |  | Rău de mișcare, tinnitus  |   |
| Tulburări cardiace                  |  | Tahicardie, bradicardie, extrasistole, ischemie miocardică, tahicardie sinusală, aritmie sinusală, extrasistole supraventriculare |   |
| Tulburări vasculare                 |  | Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, modificare de culoare a venelor, distensia venelor                               |   |

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                               | <b>RA frecvente<br/>(≥1/100 și &lt;1/10)</b> | <b>RA mai puțin frecvente<br/>(≥1/1000 și &lt;1/100)</b>   | <b>RA foarte rare<sup>o</sup><br/>(&lt;1/10000)</b> |
|---|--|--|---|
| Tulburări respiratorii,<br>toracice și mediastinale             |  | Sughit   |   |
| Tulburări gastro-intestinale                                    | Constipație<br>Diaree                        | Dispepsie, durere<br>abdominală, durere în<br>abdomenul superior,<br>xerostomie, flatulență            |   |
| Tulburări hepatobiliare   |  | Hiperbilirubinemie   |   |
| Afecțiuni cutanate și ale<br>țesutului subcutanat               |  | Dermatită alergică, erupție<br>cutanată pruriginoasă   |   |
| Tulburări musculo-<br>scheletice și ale țesutului<br>conjunctiv |  | Artralgie  |   |
| Tulburări renale și ale căilor<br>urinare                       |  | Retenție urinară, glicozurie   |   |
| Tulburări generale și la<br>nivelul locului de<br>administrare  |  | Astenie, pirexie,<br>fatigabilitate, senzație de<br>căldură, sindrom<br>pseudogripal                   | Reacții la nivelul locului de<br>injectare*         |
| Investigații diagnostice  |  | Valori crescute ale<br>transaminazelor serice,<br>prelungirea intervalului QT<br>pe electrocardiogramă |   |

<sup>o</sup> From post-marketing experience

\* Includes the following: burning, induration, discomfort and pain

### *Copii și adolescenți*

În studiile clinice la copii și adolescenți privind prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapia moderat sau înalt emetogenă, s-a administrat o doză unică de palonosetron (3, 10 sau 20 mcg/kg) unui număr de 402 pacienți. Următoarele reacții adverse frecvente sau mai puțin frecvente au fost raportate pentru palonosetron, dar niciuna nu a fost raportată la o frecvență > 1%.

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                   | <b>Common ARs<br/>(≥1/100 to &lt;1/10)</b> | <b>Uncommon ARs<br/>(≥1/1,000 to &lt;1/100)</b>                             |
|---|--|---|
| Tulburări ale sistemului<br>nervos                  | Cefalee                                    | Amețeli, diskinezie   |
| Tulburări cardiace                                  |  | Electrocardiogram QT<br>prolonged conduction disorder,<br>sinus tachycardia |
| Tulburări respiratorii, toracice și<br>mediastinale |  | Tuse, dispnee, epistaxis  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului                 |  | Dermatită alergică, prurit,   |

| Aparate, sisteme și organe                                  | Common ARs<br>( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ) | Uncommon ARs<br>( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ )                                  |
|---|--|--|
| subcutanat  |  | afecțiuni cutanate, urticarie  |
| Tulburări generale și la nivelul<br>locului de administrare |  | Febră, durere la locul de<br>injectare, reacție la locul de<br>injectare, durere |

Reacțiile adverse au fost evaluate la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat palonosetron timp de până la 4 cicluri de chimioterapie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

În studiile clinice la adulți s-au utilizat doze de până la 6 mg. Grupul la care s-a administrat cea mai mare doză a prezentat o incidență a reacțiilor adverse similară celei observate la alte grupuri și nu s-au observat efecte dependente de doza administrată. În cazul puțin probabil al producerii unui supradozaj cu Palonosetron Hospira, acesta trebuie abordat prin măsuri terapeutice de susținere. Cu toate că nu s-au efectuat studii în condiții de dializă, datorită volumului mare de distribuție este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de tratament a supradozajului cu Palonosetron Hospira.

#### *Copii și adolescenți*

În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea senzației de greață, antagoniști ai serotoninei (5HT<sub>3</sub>), codul ATC: A04AA05

Palonosetronul este un antagonist selectiv, cu afinitate crescută, al receptorilor 5HT<sub>3</sub>.

În două studii randomizate, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 1132 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie moderat emetogenă care a inclus cisplatină  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, carboplatină, ciclofosfamidă  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> și doxorubicină  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg (timp de înjumătățire: 4 ore) sau ale dolasetronului în doză de 100 mg (timp de înjumătățire: 7,3 ore) administrate intravenos în Ziua 1 fără administrare de dexametazonă.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 667 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie înalt emetogenă care a inclus cisplatină  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamidă  $> 1500$  mg/m<sup>2</sup> și dacarbazină, s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg, administrat intravenos în Ziua 1. S-a administrat profilactic dexametazonă înainte de chimioterapie la 67 % dintre pacienți.

Studiile pivot nu au fost proiectate pentru a evalua eficacitatea palonosetronului în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut tardiv. Activitatea antiemetică s-a observat în intervalele 0-24 ore, 24-120 ore și 0-120 ore. Rezultatele studiilor efectuate în cazul chimioterapiei moderat

emetogene și cele ale studiilor efectuate în cazul chimioterapiei înalt emetogene sunt rezumate în tabelele următoare.

Palonosetronul nu a fost inferior față de comparatori în tratamentul fazei acute a emezei, atât în cazul tratamentului moderat emetogen cât și în cazul tratamentului înalt emetogen.

Deși nu s-a demonstrat eficacitatea relativă a palonosetronului în cicluri multiple de administrare, în cadrul studiilor clinice controlate, 875 de pacienți incluși în trei studii de fază 3 au continuat în cadrul unui studiu deschis de siguranță și au fost tratați cu 750 micrograme de palonosetron, timp de până la 9 cicluri suplimentare de chimioterapie. Siguranța generală s-a menținut pe parcursul tuturor ciclurilor de tratament.

**Tabel 1: Procentul pacienților<sup>a</sup> care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de ondansetron**

|   | Palonosetron<br>250 micrograme<br>(n= 189) | Ondansetron<br>32 milligrame<br>(n= 185) | Delta |                              |
|---|--|--|-------|------------------------------|
|   | %  | %  | %     |                              |
| <b>Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)</b>     |  |  |       | <b>IC 97,5 %<sup>b</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 81,0                                       | 68,6                                     | 12,4  | [1,8 %, 22,8 %]              |
| 24 – 120 ore  | 74,1                                       | 55,1                                     | 19,0  | [7,5 %, 30,3 %]              |
| 0 – 120 ore   | 69,3                                       | 50,3                                     | 19,0  | [7,4 %, 30,7 %]              |
| <b>Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)</b> |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 76,2                                       | 65,4                                     | 10,8  | NS                           |
| 24 – 120 ore  | 66,7                                       | 50,3                                     | 16,4  | 0,001                        |
| 0 – 120 ore   | 63,0                                       | 44,9                                     | 18,1  | 0,001                        |
| <b>Fără greață (Scala Likert)</b>   |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 60,3                                       | 56,8                                     | 3,5   | NS                           |
| 24 – 120 ore  | 51,9                                       | 39,5                                     | 12,4  | NS                           |
| 0 – 120 ore   | 45,0                                       | 36,2                                     | 8,8   | NS                           |

<sup>a</sup> Cohortă în intenție de tratament

<sup>b</sup> Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

<sup>c</sup> Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la  $\alpha=0,05$ .

**Tabel 2: Procentul pacienților<sup>a</sup> care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de dolasetron**

|   | Palonosetron<br>250 micrograme<br>(n= 185) | Dolasetron<br>100 milligrame<br>(n= 191) | Delta |                              |
|---|--|--|-------|------------------------------|
|   | %  | %  | %     |                              |
| <b>Răspuns complet (Fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)</b>     |  |  |       | <b>IC 97,5 %<sup>b</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 63,0                                       | 52,9                                     | 10,1  | [-1,7 %, 21,9 %]             |
| 24 – 120 ore  | 54,0                                       | 38,7                                     | 15,3  | [3,4 %, 27,1 %]              |
| 0 – 120 ore   | 46,0                                       | 34,0                                     | 12,0  | [0,3 %, 23,7 %]              |
| <b>Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)</b> |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |

|                                   | Palonosetron<br>250 micrograme<br>(n= 185) | Dolasetron<br>100 milligrame<br>(n= 191) | Delta |                              |
|-----------------------------------|--|--|-------|------------------------------|
|                                   | %  | %  | %     |                              |
| 0 – 24 ore                        | 57,1                                       | 47,6                                     | 9,5   | NS                           |
| 24 – 120 ore                      | 48,1                                       | 36,1                                     | 12,0  | 0,018                        |
| 0 – 120 ore                       | 41,8                                       | 30,9                                     | 10,9  | 0,027                        |
| <b>Fără greață (Scala Likert)</b> |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 ore                        | 48,7                                       | 41,4                                     | 7,3   | NS                           |
| 24 – 120 ore                      | 41,8                                       | 26,2                                     | 15,6  | 0,001                        |
| 0 – 120 ore                       | 33,9                                       | 22,5                                     | 11,4  | 0,014                        |

<sup>a</sup> Cohortă în intenție de tratament

<sup>b</sup> Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

<sup>c</sup> Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la  $\alpha=0,05$ .

**Tabel 3: Procentul pacienților<sup>a</sup> care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei înalt emetogene, față de ondansetron**

|   | Palonosetron<br>250 micrograme<br>(n= 223) | Ondansetron<br>32 milligrame<br>(n= 221) | Delta |                              |
|---|--|--|-------|------------------------------|
|   | %  | %  | %     |                              |
| <b>Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)</b>     |  |  |       | <b>IC 97,5 %<sup>b</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 59,2                                       | 57,0                                     | 2,2   | [-8,8 %, 13,1 %]             |
| 24 – 120 ore  | 45,3                                       | 38,9                                     | 6,4   | [-4,6 %, 17,3 %]             |
| 0 – 120 ore   | 40,8                                       | 33,0                                     | 7,8   | [-2,9 %, 18,5 %]             |
| <b>Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)</b> |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 56,5                                       | 51,6                                     | 4,9   | NS                           |
| 24 – 120 ore  | 40,8                                       | 35,3                                     | 5,5   | NS                           |
| 0 – 120 hours   | 37,7                                       | 29,0                                     | 8,7   | NS                           |
| <b>Fără greață (Scala Likert)</b>   |  |  |       | <b>Valoare p<sup>c</sup></b> |
| 0 – 24 ore  | 53,8                                       | 49,3                                     | 4,5   | NS                           |
| 24 – 120 ore  | 35,4                                       | 32,1                                     | 3,3   | NS                           |
| 0 – 120 ore   | 33,6                                       | 32,1                                     | 1,5   | NS                           |

<sup>a</sup> Cohortă în intenție de tratament

<sup>b</sup> Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

<sup>c</sup> Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la  $\alpha=0,05$ .

În studiile clinice CINV, efectele palonosetronului asupra presiunii sanguine, frecvenței cardiace și parametrilor ECG, incluzând QTc, au fost comparabile cu cele ale ondansetronului și dolasetronului. În studiile non-clinice, palonosetronul prezintă capacitatea de a bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și de a prelungi durata potențialului de acțiune.

Efectul palonosetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, paralel, controlat cu placebo și pozitiv (moxifloxacină), la pacienți adulți, bărbați și femei. Obiectivul a constat în evaluarea efectelor ECG în cazul administrării i.v. a palonosetronului, în doze unice de 0,25, 0,75 sau 2,25 mg, la 221 subiecți sănătoși. La doze de până la 2,25 mg, studiul nu a demonstrat niciun efect asupra duratei intervalului QT/QTc și nici asupra oricărui alt interval ECG. Nu s-au evidențiat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare (AV) și repolarizării cardiace.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV):*

Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat intravenos în doze unice de 3 μg/kg și 10 μg/kg au fost investigate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 72 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (12 pacienți), 2 până la 11 ani (31 pacienți) și 12 până la 17 ani (29 pacienți), cărora li se administra chimioterapie puternic sau moderat emetogenă. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță la nicio valoare a dozei. Principala variabilă a eficacității a constituit-o proporția de pacienți cu răspuns complet (RC, definit ca absența episoadelor emetice și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 de ore după începerea administrării chimioterapiei. Eficacitatea după administrarea dozei de palonosetron 10 μg/kg, comparativ cu doza de palonosetron de 3 μg/kg a fost de 54,1%, respectiv 37,1%.

Eficacitatea Aloxi pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie la copiii și adolescenții cu cancer a fost demonstrată în cadrul unui al doilea studiu pivot de non-inferioritate, în care efectele administrării unei perfuzii intravenoase unice cu palonosetron au fost comparate cu cele ale unei scheme terapeutice cu ondansetron intravenos. La un număr total de 493 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 64 zile și 16,9 ani, cărora li se administra chimioterapie moderat (69,2%) sau înalt emetogenă (30,8%), li s-a administrat tratament cu palonosetron 10 μg/kg (maxim 0,75 mg), palonosetron 20 μg/kg (maxim 1,5 mg) sau ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, doză totală maximă de 32 mg) cu 30 minute înainte de începerea chimioterapiei emetogene, în cadrul Ciclului 1. Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament (78,5%) nu fusese tratată anterior prin chimioterapie. Chimioterapia emetogenă administrată a inclus doxorubicină, ciclofosfamidă (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamidă, cisplatină, dactinomycină, carboplatină și daunorubicină. La 55% dintre pacienți, s-au administrat corticosteroizi adjuvanți, inclusiv dexametazonă, în asocieră cu chimioterapia. Criteriul final principal privind eficacitatea a fost răspunsul complet în faza acută a primului ciclu de chimioterapie, definit prin absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență în primele 24 ore de la începerea chimioterapiei. Eficacitatea a fost bazată pe demonstrarea non-inferiorității palonosetronului administrat intravenos, comparativ cu ondansetronul administrat intravenos. Criteriile de non-inferioritate au fost întrunite dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 97,5% pentru diferența în ratele de răspuns complet între doza de palonosetron administrat intravenos și doza de ondansetron administrat intravenos a fost mai mare de -15%. În grupele de pacienți la care s-a administrat palonosetron 10 μg/kg, 20 μg/kg și ondansetron, proporția de pacienți cu RC<sub>0-24 ore</sub> a fost de 54,2%, 59,4% și 58,6%. Având în vedere faptul că intervalul de încredere de 97,5% (testul Mantel-Haenszel de ajustare stratificată) privind diferența în RC<sub>0-24h</sub> între palonosetron 20 μg/kg și ondansetron a fost de [-11,7%, 12,4%], doza de palonosetron 20 μg/kg a demonstrat non-inferioritatea față de ondansetron.

Deși acest studiu a demonstrat că la copii și adolescenți este necesară o doză de palonosetron mai mare decât cea de la adulți pentru a preveni grețurile și vărsăturile induse de chimioterapie, profilul de siguranță este compatibil cu profilul stabilit la adulți (vezi pct. 4.8). Informațiile farmacocinetice sunt oferite la pct. 5.2.

##### *Prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (PONV):*

S-au efectuat două studii la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat intravenos în doze unice de 1 μg/kg și 3 μg/kg au fost comparate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 150 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (7 pacienți),

2 până la 11 ani (96 pacienți) și 12 până la 16 ani (47 pacienți), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale electiv. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță în niciun grup de tratament. Proporția pacienților care nu au prezentat emeză în termen de 0-72 de ore postoperator a fost similară după administrarea palonosetron în doză de 1 μg/kg sau 3 μg/kg (88% comparativ cu 84%).

Al doilea studiu efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de non-inferioritate multicentric, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, randomizat, cu grupuri paralele, cu control activ, cu doză unică, care a comparat palonosetronul administrat intravenos (1 μg/kg, max. 0,075 mg) față de ondansetronul administrat intravenos. La acest studiu a participat un număr total de 670 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 30 zile și 16,9 ani, cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală. Criteriul final principal privind eficacitatea, răspunsul complet (RC: absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 ore după intervenția chirurgicală a fost întrunit la 78,2% dintre pacienții din grupul cu palonosetron și la 82,7% dintre pacienții din grupul cu ondansetron. Având în vedere limita de non-inferioritate de -10% specificată în prealabil, intervalul de încredere privind non-inferioritatea statistică pe baza testului Mantel-Haenszel de ajustare stratificată pentru diferența în ceea ce privește criteriul final principal, răspunsul complet (RC), a fost de [-10,5, 1,7%]; prin urmare, non-inferioritatea nu a fost demonstrată. Nu s-au evidențiat preocupări noi privind siguranța în niciunul dintre grupurile de tratament.

Vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea intravenoasă, reducerea inițială a concentrațiilor plasmatice este urmată de o eliminare lentă din organism, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal de aproximativ 40 de ore. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-\infty}$ ) sunt proporționale, în general, cu dozele din intervalul cuprins între 0,3-90 μg/kg, administrate la voluntari sănătoși și pacienți cu cancer.

În urma administrării intravenoase a palonosetronului în doză de 0,25 mg la fiecare două zile, pentru 3 doze, la 11 pacienți cu cancer testicular, creșterea medie ( $\pm$  DS) a concentrației plasmatice din ziua 1 în ziua 5 a fost de  $42 \pm 34$  %. După administrarea intravenoasă a palonosetronului în doză de 0,25 mg o dată pe zi, timp de 3 zile, la 12 subiecți sănătoși, creșterea medie ( $\pm$  DS) a concentrației plasmatice a palonosetronului din ziua 1 în ziua 3 a fost de  $110 \pm 45$  %.

Simulările farmacocinetice indică faptul că expunerea totală ( $ASC_{0-\infty}$ ) în cazul unei doze de 0,25 mg palonosetron administrat pe cale intravenoasă, o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive, a fost similară celei obținute în cazul unei doze intravenoase unice de 0,75 mg; cu toate acestea,  $C_{max}$  a fost mai mare în cazul dozei unice de 0,75 mg.

### Distribuție

Palonosetronul, administrat în doza recomandată, este larg distribuit în organism, având un volum de distribuție de aproximativ 6,9 – 7,9 l/kg. Palonosetronul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 62 %.

### Metabolizare

Palonosetronul este eliminat pe două căi, aproximativ 40 % este eliminat pe cale renală iar aproximativ 50 % este metabolizat, rezultând doi metaboliți principali, care posedă mai puțin de 1 % din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorilor 5HT<sub>3</sub>. Studiile *in vitro* ale metabolizării au evidențiat că izoenzimele CYP2D6 și, în mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii clinici farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între cei care metabolizează slab sau intens substraturile CYP2D6. Palonosetronul, în concentrații semnificative clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

### Eliminare

După administrarea unei doze unice intravenoase de 10 micrograme/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetron, aproximativ 80 % din doza administrată s-a regăsit în decurs de 144 de ore în urină, palonosetronul, ca substanță activă nemodificată, reprezentând aproximativ 40 % din doza administrată. După administrarea intravenoasă a unui bolus unic la voluntari sănătoși, clearance-ul total al palonosetronului a fost de  $173 \pm 73$  ml/min, iar clearance-ul renal a fost de  $53 \pm 29$  ml/min. Clearance-ul total scăzut și volumul mare de distribuție determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, de aproximativ 40 de ore. La zece la sută dintre pacienți, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, este mai mare de 100 de ore.

### Farmacocinetica în cadrul grupurilor speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Vârsta nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

#### *Sex*

Sexul nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

#### *Copii și adolescenți*

Datele farmacocinetice după administrarea intravenoasă a unei doze unice de Palonosetron au fost obținute de la un subgrup de pacienți copii și adolescenți cu cancer (n=280), cărora li s-au administrat 10 μg/kg sau 20 μg/kg. Atunci când doza a fost crescută de la 10 μg/kg la 20 μg/kg, s-a observat o creștere a ASC medie, proporțională cu doza. După o perfuzie intravenoasă cu doză unică de Palonosetron 20 μg/kg, concentrațiile plasmatice maxime (C<sub>T</sub>) raportate la sfârșitul perfuziei cu durata de 15 minute au prezentat o variabilitate crescută la toate grupele de vârstă și au avut tendința de a fi mai scăzute la pacienții cu vârsta < 6 ani, comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu vârstă mai mare. Timpul de înjumătățire median a fost de 29,5 ore la toate grupele de vârstă și a fost cuprins între 20 și 30 ore la toate grupele de vârstă, după administrarea dozei de 20 μg/kg.

Clearance-ul total al organismului (l/h și kg) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost similar celui de la adulții sănătoși. Nu există diferențe aparente în ceea ce privește volumul de distribuție exprimat în l/kg.

**Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu cancer, după administrarea prin perfuzie intravenoasă de Palonosetron în doză de 20 μg/kg în decurs de 15 minute și la pacienții adulți cu cancer cărora li s-au administrat doze de palonosetron de 3 și 10 μg/kg, prin injecție intravenoasă în bolus.**

|                               | Pacienți copii și adolescenți cu cancer <sup>a</sup> |              |              |               | Pacienți adulți cu cancer <sup>b</sup> |             |
|-------------------------------|--|--------------|--------------|---------------|--|-------------|
|                               | <2 ani   | 2 și <6 ani  | 6 și <12 ani | 12 și <17 ani | 3,0 μg/kg                              | 10 μg/kg    |
|                               | N=3  | N=5          | N=7          | N=10          | N=6                                    | N=5         |
| ASC <sub>0-∞</sub> , ore μg/l | 69., (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> , ore        | 24,0   | 28           | 23,3         | 30,5          | 56,4 (5,81)                            | 49,8 (14,4) |
|                               | N=6  | N=14         | N=13         | N=19          | N=6                                    | N=5         |
| Clearance c, l/oră/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) |

|   | Pacienți copii și adolescenți cu cancer <sup>a</sup> |                |                |                | Pacienți adulți cu cancer <sup>b</sup> |                |
|---|--|----------------|----------------|----------------|--|----------------|
| Volum de distribuție <sup>c</sup> , d, l/kg | 6,08<br>(36,5)                                       | 5,29<br>(57,8) | 6,26<br>(40,0) | 6,20<br>(29,0) | 7,91<br>(2,53)                         | 9,56<br>(4,21) |

<sup>a</sup> Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția  $t_{1/2}$ , care este exprimat prin valori mediane.

<sup>b</sup> Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie aritmetică (DS)

<sup>c</sup> Clearance-ul și Volumul de distribuție la pacienții copii și adolescenți au fost calculate pentru grupurile cu doze de 10 μg/kg și 20 μg/kg combinat și sunt ajustate în funcție de greutate. La adulți, valorile diferite ale dozelor sunt indicate în titlul coloanei.

<sup>d</sup> Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat  $V_{ss}$ , în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat  $V_z$ .

### *Insuficiență renală*

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu afectează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Insuficiența renală severă determină diminuarea clearance-ului renal, dar, cu toate acestea, clearance-ul total al acestor pacienți este similar cu cel al voluntarilor sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice despre pacienți hemodializați.

### *Insuficiență hepatică*

Insuficiența hepatică nu afectează în mod semnificativ clearance-ul total al palonosetronului, comparativ cu voluntarii sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal și expunerea sistemică medie ale palonosetronului au valori crescute la pacienții cu insuficiență hepatică severă, acestea nu fac necesară reducerea dozei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile non-clinice au evidențiat că palonosetronul, doar în concentrații foarte mari, poate determina blocarea canalelor ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și prelungeste durata potențialului de acțiune.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 4.6).

Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 30 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om) administrate zilnic, timp de doi ani, au determinat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, neoplaziilor endocrine (tiroidiene, hipofizare, pancreatice, medulosuprarenaliene) și a tumorilor cutanate la șobolan dar nu la șoarece. Mecanismele care stau la baza acestor efecte nu sunt pe deplin înțelese, dar datorită dozelor mari utilizate și deoarece Palonosetron este destinat administrării în doze unice la om, aceste descoperiri nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
 Edetat disodic  
 Citrat de sodiu  
 Acid citric monohidrat

Apă pentru preparate injectabile  
Hidroxid de sodiu  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc clorobutic și capac din aluminiu.  
Disponibil în cutii cu 1 flacon care conține 5 ml de soluție.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Hospira UK Limited  
Horizon, Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
United Kingdom

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1100/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 08 Aprilie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
SL6 6RJ  
United Kingdom

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11 Almere  
NL-1316 BN  
The Netherlands

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A.  
Via Fosse Ardeatine, 2, 20060, Liscate (MI)  
Italy

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

La orice modificare a sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palonosetron Hospira 250 micrograme soluție injectabilă  
Palonosetron (sub formă de clorhidrat)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat) în 5 ml (50 micrograme/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține manitol, edetat disodic, citrat de sodiu, acid citric monohidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Intravenoasă  
Numai pentru utilizare unică

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Hospira UK Limited,  
Horizon, Honey Lane,  
Hurley, Maidenhead,  
SL6 6RJ, UK

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1100/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Palonosetron Hospira 250 micrograme soluție injectabilă  
Palonosetron  
Intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Palonosetron Hospira 250 micrograme soluție injectabilă

Palonosetron

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Palonosetron Hospira și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Palonosetron Hospira
3. Cum să utilizați Palonosetron Hospira
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Palonosetron Hospira
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. What Palonosetron Hospira is and what it is used for**

Palonosetron Hospira aparține unui grup de medicamente cunoscut sub numele de antagoniști ai serotoninei (5HT3).

Acestea au capacitatea de a bloca acțiunea unei substanțe chimice, serotonina, care poate provoca greață și vărsături.

Palonosetron Hospira este utilizat pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor asociate cu chimioterapia anticancerosă la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 1 lună.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Palonosetron Hospira**

##### **Nu utilizați Palonosetron Hospira:**

- dacă sunteți alergic la palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Palonosetron Hospira, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Dacă aveți obstrucție intestinală acută sau antecedente de constipație repetată.
- Dacă utilizați Palonosetron Hospira în asociere cu alte medicamente care pot să determine un ritm cardiac anormal, cum sunt amiodarona, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, eritromicina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina, domperidona.
- Dacă aveți antecedente personale sau familiale privind alterări ale ritmului cardiac (prelungirea intervalului QT)
- Dacă aveți alte probleme de inimă.
- Dacă prezentați dezechilibre ale anumitor minerale în sânge, cum sunt potasiul și magneziul, care nu au fost tratate.

Nu se recomandă utilizarea Palonosetron Hospira în zilele care urmează chimioterapiei, cu excepția cazului în care primiți un alt ciclu chimioterapic.

### **Palonosetron Hospira împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, incluzând:

-ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) utilizați pentru tratamentul depresiei și/sau anxietății, incluzând fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, escitalopramul.  
-IRSN (inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei) utilizați pentru tratamentul depresiei și/sau anxietății, incluzând venlafaxina, duloxetina.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, medicul dumneavoastră nu vă va administra Palonosetron Hospira decât dacă este neapărat necesar.

Nu se știe dacă Palonosetron Hospira va produce vreun efect dăunător când este utilizat în timpul sarcinii.

Nu se știe dacă Palonosetron Hospira apare în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Palonosetron Hospira poate provoca amețeli sau oboseală. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți instrumente sau utilaje.

### **Informații importante despre unele componente din Palonosetron Hospira**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, deci este practic „fără sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Palonosetron Hospira**

În mod normal, **Palonosetron Hospira** este injectat de către un medic sau o asistentă medicală, cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei.

### **Adulți**

Doza recomandată de **Palonosetron Hospira** este de 250 micrograme, administrată sub formă de injecție rapidă într-o venă.

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)**

Medicul va decide doza în funcție de greutatea corporală; totuși, doza maximă este de 1500 micrograme.

**Palonosetron Hospira** va fi administrat sub formă de perfuzie lentă într-o venă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse posibile și frecvența acestora:

### **Adulți**

Frecvențe (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap,

- amețeli,
- constipație
- diaree.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- tensiune arterială crescută sau scăzută
- frecvență cardiacă anormală sau lipsa fluxului sanguin la inimă
- schimbarea culorii venelor și/sau venele devin mai mari
- concentrație anormal de crescută sau de scăzută a potasiului în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge sau zahăr în urină
- concentrație scăzută a calciului în sânge
- concentrație crescută a pigmentului bilirubină în sânge
- concentrații crescute ale anumitor enzime hepatice
- dispoziție ridicată sau senzație de anxietate
- somnolență sau tulburări de somn
- diminuarea sau pierderea poftei de mâncare
- stare de slăbiciune, stare de oboseală, febră sau simptome asemănătoare gripei
- senzații de amorțeală, arsură, înțepătură sau furnicături pe piele
- erupție pe piele cu senzație de mâncărime
- afectarea vederii sau iritație oculară
- rău de mișcare
- senzație de țiuit în urechi
- sughiț, flatulență, uscăciunea gurii sau indigestie,
- durere abdominală (de stomac)
- dificultate la urinare
- durere articulară
- aspecte anormale ale electrocardiografei (prelungirea intervalului QT)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

Reacții alergice la **Palonosetron Hospira**.

Semnele pot include umflături ale buzelor, feței, limbii sau gâtului, respirație dificilă sau leșin; puteți observa de asemenea o erupție nodulară pe piele, care provoacă mâncărime (urticarie), senzație de arsură sau durere la locul injecției.

**Copii și adolescenți:**

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- amețeli
- mișcări convulsive ale corpului
- bătăi ale inimii anormale
- tuse sau respirație dificilă
- sângerare din nas
- erupție trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime sau urticarie
- febră
- durere la locul de perfuzie

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Palonosetron Hospira

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Numai pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Palonosetron Hospira

- Substanța activă este palonosetron (sub formă de clorhidrat). Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme. Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme.
- Celelalte componente sunt manitol, edetat disodic, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată Palonosetron Hospira și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă de Palonosetron Hospira este limpede, incoloră și este furnizată într-un ambalaj cu un flacon de sticlă de tip I, cu dop de cauciuc din clorobutil siliconat și cu capac de aluminiu, ce conține 5 ml soluție. Fiecare flacon conține o doză.

Disponibil în ambalaje cu 1 flacon ce conține 5 ml soluție.

Available in packs of 1 vial containing 5 ml of solution.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Hospira UK Limited,  
Horizon, Honey Lane,  
Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ,  
Marea Britanie

### Fabricantii

Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Marea Britanie

HOSPIRA Enterprises B.V., Randstad 22-11, 1316 BN Almere, Olanda

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Via Fosse Ardeatine, 2, 20060, Liscate (MI), Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### BE / LU

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### LV

Pfizer Luxembourg SARL filiațe Latvija  
Tel.: + 371 670 35 775

#### BG / EL / MT / RO / UK

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

#### LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**ES**

Pfizer GEP, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**

Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene  
pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>