

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Yksi 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH: 3,0–3,9

Osmolaarisuus: 260–320 mOsm/l

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Palonosetron Accord on tarkoitettu aikuisten:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä,
- pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

Palonosetron Accord on tarkoitettu vähintään 1 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden:-

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä sekä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hoidossa käytettävän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Palonosetron Accordia tulee käyttää vain ennen kemoterapiaa. Tätä lääkevalmistetta saa annostella ainoastaan hoitoalan ammattilainen asianmukaisen lääketieteellisen valvonnan alla.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

250 mikrogrammaa palonosetronia annosteltuna yksittäisenä laskimonsisäisenä bolusannoksena noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon alkamista. Palonosetron Accord tulee injisoida 30 sekunnin kuluessa.

Palonosetron Accordin tehoa voimakkaasti emeettisen solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyn yhteydessä voidaan parantaa antamalla ennen solunsalpaajahoidoa kortikosteroidia.

### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

### *Pediatriset potilaat*

#### *Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)*

20 mikrogrammaa palonosetronia / kg (suurin kokonaisannos ei saa ylittää 1500 mikrogrammaa) kerralla annettavana 15 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona, joka aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tiedot palonosetronin käytöstä alle 2 vuoden ikäisten lasten pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ovat rajallisia.

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hemodialyysihoidossa olevia, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita koskevaa tietoa ei ole saatavissa.

### Antotapa

Laskimoon.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksunsuolen läpikulku-aikaa, tulee ummetusta tai subakuuttia suolitukosta aiemmin sairastaneita potilaita tarkkailla annostelun jälkeen. Palonosetronin 750 mikrogramman käytön yhteydessä on raportoitu ulosteen pakkautumisen takia kaksi sairaalahoitoa – vaatinutta ummetustapausta.

Palonosetroni ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää QTc-ajan pidentymistä millään mitatuilla annostasoilla. Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin erityinen perusteellinen QT/QTc-tutkimus varman tiedon saamiseksi palonosetronin vaikutuksesta QT/QTc:een (ks. kohta 5.1).

Kuten muidenkin 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien suhteen, varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa palonosetronin käytössä potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika tai joilla se todennäköisesti tulee pidentymään. Näihin kuuluvat potilaat, joilla tai joiden suvussa on aikaisemmin ollut QT-ajan pidentymistä, epänormaaleja elektrolyyttitasoja, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiaa ja sydämen johtumishäiriöitä sekä potilaat, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka aiheuttavat QT-ajan pidentymistä tai epänormaaleja elektrolyyttitasoja. Hypokalemia ja hypomagnesemia pitää korjata ennen 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien antoa.

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu, kun 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteja on käytetty joko yksin tai yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa [mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)]. Potilaiden asianmukaista monitorointia serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Palonosetron Accordia ei tule käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon kemoterapian annostelun jälkeisinä päivinä, ellei sen käyttöön liity toinen kemoterapian annostelu.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden; se on siis lähes natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n avulla ja vähäisessä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 – isoentsyymien katalysoimana. In vitro –tutkimusten mukaan palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 –isoentsyymiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

##### Solunsalpaajalääkeaineet

Prekliinisissä tutkimuksissa palonosetroni ei inhiboinut viiden tutkitun solunsalpaajan antituumoriaktiiviteettia (sisplatiini, siklofosfamidi, sytarabiini, doksorubisiini ja mitomysiini C).

##### Metoklopramidi

Kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu mitään merkitsevää farmakokineettistä yhteisvaikutusta palonosetronin laskimonsisäisen kerta-annoksen ja oraalisen metoklopramidin (CYP2D6-inhibiittori) vakaan tilan –pitoisuuden välillä.

##### CYP2D6-indusorit ja -inhibiittorit

Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa on osoitettu, ettei palonosetronin puhdistumaan vaikuttanut merkitsevästi sen samanaikainen annostelu yhdessä CYP2D6-induktorien (deksametasoni ja rifampisiini) ja CYP2D6-inhibiittorien (mukaan lukien amiodaroni, selekoksibi, klorpromatsiini, simetidiini, doksorubisiini, fluoksetiini, haloperidoli, paroksetiini, kinidiini, ranitidiini, ritonaviiri, sertraliini tai terbinafiini) kanssa.

##### Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

##### Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinoreyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub> -antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (ml. SSRI ja SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen.

##### Muut lääkevalmisteet

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti analgeettien, antiemeettisten/pahoinvointia ehkäisevien aineiden, antispasmodisten aineiden ja antikolinergisten lääkeaineiden kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Palonosetronin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. kohta 5.3.).

Palonosetronin käytöstä raskauden aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Siksi palonosetronia ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, jollei lääkäri katso sen käytön olevan välttämätöntä.

##### Imetys

Koska palonosetronin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Tietoja palonosetronin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska palonose-troni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisille käytettyjen 250 mikrogramman annosten yhteydessä (yhteensä 633 potilasta) useimmin todettuja haittavaikutuksia, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät palonose-tronin käyttöön, olivat päänsärky (9 %) ja ummetus (5 %).

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka luultavasti tai todennäköisesti liittyivät palonose-tronin käyttöön. Ne luokiteltiin yleisiksi ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) tai melko harvinaisiksi ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Hyvin harvinaisia ( $< 1/10\ 000$ ) haittavaikutuksia raportoitiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä jokaisessa esiintyvyyssryhmässä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen haittavaikutus (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen haittavaikutus (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Hyvin harvinainen haittavaikutus<sup>o</sup> (&lt; 1/10 000)</b>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, anafylaksia, anafylaktiset/anafylakto idit reaktiot ja sokki
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyperkalemia, aineenvaihduntahäiriöt, hypokalsemia, hypokalemia, ruokahaluttomuus, hyperglykemia, vähentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Levottomuus, euforinen tila	
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus, unettomuus, parestesia, hypersomnia, perifeerinen sensorinen neuropatia	
Silmät		Silmän ärsytys, amblyopia	
Kuulo ja tasapainoelin		Matkapahoinvointi, tinnitus	
Sydän		Takykardia, bradykardia, lisälyöntisyys, sydänlihasiskemia, sinustakykardia, sinusarytmia, supraventrikulaariset lisälyönnit	
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, verisuonten värinmuutos, laskimon laajentuma	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nikotus	
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Ripuli	Dyspepsia, vatsakipu, ylävatsakipu, suun kuivuminen, ilmavaivat	
Maksa- ja sappi		Hyperbilirubinemia	
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen dermatiitti, kutiseva ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkivut	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, glukosuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikotus, kuumeilu, väsymys, kuumotus, flunssan kaltainen sairaus	Injektiokohdan reaktio*
Tutkimukset		Transaminaasitason kohoaminen, EKG:n pidentynyt QT-aika	

<sup>o</sup> Raportoitu markkinoille tulon jälkeisen ajan kokemuksiin perustuen.

\* Käsitti seuraavaa: polttava tunne, kovettuma, epä mukava tunne ja kipu.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat keskivaikeaa tai vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä, 402 potilasta sai kerta-annoksen palonosetronia (3, 10 tai 20 mcg/kg). Palonosetronille raportoitiin seuraavia yleisiä ja melko harvinaisia haittavaikutuksia. Esiintymistiheydellä > 1 % ei raportoitu haittavaikutuksia.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen haittavaikutus (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen haittavaikutus (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, pakkoliikkeet
Sydän		Pitkä QT-aika EKG:ssä, johtumishäiriö, sinustakykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen dermatiitti, kutina, ihosairaus, nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu infuusiopaikassa, infuusiopaikan reaktio, kipu

Haittavaikutuksia arvioitiin pediatrisilla potilailla, jotka saivat palonosetronia enintään 4 solunsalpaajakajakson ajan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla on käytetty korkeintaan 6 mg:n annoksia. Korkein annosryhmä osoitti samaa haittavaikutusten insidenssiä kun muutkin annosryhmät, eikä annoksesta johtuvia vaikutuksia ole havaittu. Jos palonosetronia kuitenkin vastoin oletusta yliannosteltaisiin, potilasta tulee hoitaa tukihoidoa antamalla. Dialyysitutkimuksia ei ole suoritettu, mutta suuren jakaantumistilavuuden takia on epätodennäköistä, että dialyysi olisi palonosetronin yliannostuksen tehokas hoitomuoto.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5HT<sub>3</sub>).  
ATC-koodi: A04AA05

Palonosetroni on 5HT<sub>3</sub>-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti. Kahdessa randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sisplatiinia ≤ 50 mg/m<sup>2</sup>, karboplatiinia, siklofosfamidia ≤ 1500 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia > 25 mg/m<sup>2</sup>, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg (puoliintumisaika 4 tuntia) tai dolasetroniin 100 mg (puoliintumisaika 7,3 tuntia), jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä ilman deksametasonia. Randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa kaikkiaan 66 potilasta sai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa sisältäen sisplatiinia ≥ 60 mg/m<sup>2</sup>, siklofosfamidia > 1500 mg/m<sup>2</sup> ja dakarbatsiinia, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg, jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä. Deksametasonia annettiin 67 %:lle potilaista profylaktisesti ennen solunsalpaajahoitoa.

Keskeisiä tutkimuksia ei ollut suunniteltu osoittamaan palonosetronin tehoa viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa. Pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta havaittiin 0 ja 24 tunnin välisenä aikana, 24 ja 120 tunnin sekä 0 ja 120 tunnin välisenä aikana. Kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa ja voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevien tutkimusten tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Sekä kohtalaista että vaikeaa pahoinvointia koskeneissa tapauksissa palonosetroni ei oksentelun akuutissa vaiheessa osoittautunut - vertailuvalmisteisiin verrattuna heikompitehoiseksi.

Vaikka palonosetronin tehoa toistuvissa hoitosykkeissä ei ole osoitettu kontrolloitujen vertailevien kliinisten tutkimusten avulla, 875 potilasta, jotka osallistuivat kolmeen faasi III:n tutkimukseen, jatkoivat avoimessa lääketurvallisuutta koskevassa tutkimuksessa ja heitä hoidettiin 750 mikrogrammalla palonosetronia vielä enintään 9 solunsalpaajakson ajan. Yleisturvallisuus säilyi kaikkien jaksojen aikana.

**Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin**

	Palonosetroni 250 mikrogrammaa (n= 189)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0–24 tuntia	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 tuntia	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 tuntia	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 tuntia	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 tuntia	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 tuntia	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 tuntia	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> ITT-kohortti

<sup>b</sup> Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

<sup>c</sup> Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso  $\alpha=0,05$



**Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin.**

	Palonosetroni 250 mikrogrammaa (n= 185) %	Dolasetroni 100 milligrammaa (n= 191) %	Delta %	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0–24 tuntia	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 tuntia	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 tuntia	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievää pahoinvointia)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 tuntia	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 tuntia	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 tuntia	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 tuntia	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> ITT-kohortti

<sup>b</sup> Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

<sup>c</sup> Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso  $\alpha=0,05$

**Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden<sup>a</sup> prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin**

	Palonosetroni 250 mikrogrammaa (n=223)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n=221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0–24 tuntia	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 tuntia	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 tuntia	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 tuntia	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 tuntia	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)</b>				<b>p-arvo<sup>c</sup></b>
0–24 tuntia	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 tuntia	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 tuntia	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> ITT-kohortti

<sup>b</sup> Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa palonosetronin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

<sup>c</sup> Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso  $\alpha=0,05$ .

Kliinisissä tutkimuksissa (kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy) palonosetronin vaikutus verenpaineeseen, sydämen lyöntitiheyteen ja EKG-parametreihin, QTc mukaan lukien, oli verrattavissa ondansetroniin ja dolasetroniin. Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa palonosetronilla on kyky tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon ja pidentää vaikutuksen potentiaalia kestoaa.

Palonosetronin vaikutusta QTc-väliin arvioitiin aikuisilla miehillä ja naisilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja positiivi- (moksifloksasiini-) kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa. Tavoitteena oli arvioida laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin EKG-vaikutuksia kun sitä annettiin 0,25, 0,75 tai 2,25 mg:n kerta-annoksina terveille tutkimuspotilaille. Tutkimus ei osoittanut mitään vaikutusta QT/QTc-välialjan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-välialkaan kun annokset olivat korkeintaan 2,25 mg. Mitään kliinisesti merkitseviä muutoksia ei odotettu sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammio- (AV) johtumiseen tai sydämen repolarisaatioon.

#### Pediatriset potilaat

##### Kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 3 mcg/kg ja 10 mcg/kg tutkittiin ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 72 potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (12 potilasta), 2–11 vuotta (31 potilasta) ja 12–17 vuotta (29 potilasta). Potilaat saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa kemoterapiaa. Kummallakaan annostasolla ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Tärkein tehomuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden vaste oli täydellinen ensimmäisten 24 tunnin aikana kemoterapian aloittamisesta (täydellinen vaste määriteltiin oksennusepisodien ja apulääkityksen tarpeen puuttumisena). Tämä osuus oli 10 mcg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 54,1 % ja 3 mcg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 37,1 %.

Palonosetronin teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonosetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatria potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta 16,9 vuoteen ja jotka saivat keskivaikeaa (69,2 %) tai vaikeaa oksentelua aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa (30,8 %), saivat 10 mcg/kg palonosetronia (enintään 0,75 mg), 20 mcg/kg palonosetronia (enintään 1,5 mg) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 mg) 30 minuuttia ennen oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoidoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin oksentelua aiheuttaviin solunsalpaajahoitoihin kuuluivat doksorubisiini, syklofosfamidi (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamidi, sisplatiini, daktinomysiini, karboplatiini ja daunorubisiini. Kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia, annettiin liittäen hoitona 55 %:lle potilaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste ensimmäisen solunsalpaajakson akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäilyä ja apulääkityksen puuttumisena solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeisinä 24 tuntina. Tehon arviointi perustui laskimonsisäisen palonosetronin vertailukelpoisuuden osoittamiseen laskimonsisäiseen ondansetroniin verrattuna. Vertailukelpoisuus kriteerit täyttyivät, jos laskimonsisäisen palonosetronin täydellisen vasteen 97,5 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä laskimonsisäisellä ondansetronilla oli suurempi kuin -15 %.

Täydellisen vasteen (CR<sub>0-24h</sub>) saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat palonosetronin 10 mcg/kg-ryhmässä 54,2 %, palonosetronin 20 mcg/kg-ryhmässä 59,4 % ja ondansetroniryhmissä 58,6 %. Koska palonosetronin 20 mcg/kg-ryhmän ja ondansetronin CR<sub>0-24h</sub>-vasteen eron 97,5 %:n luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) oli [-11,7 %, 12,4 %], palonosetronin 20 mcg/kg-annos oli vertailukelpoinen ondansetronin kanssa.

Vaikka tutkimus osoitti pediatrien potilaiden tarvitsevan solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suuremman palonosetroniannoksen kuin aikuiset, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla varmistetun profiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2.

#### Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Pediatria tutkimuksia tehtiin kaksi. Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 1 mcg/kg ja 3 mcg/kg verrattiin 150:llä elektiiivistä kirurgista hoitoa saavalla potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (7 potilasta), 2–11 vuotta (96 potilasta) ja 12–16 vuotta (47 potilasta). Kummassakaan hoitoryhmässä ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt oksennusepisodeja 0–72 tunnin jälkeen leikkauksesta, oli samankaltainen kummankin palonosetroniannoksen (1 mcg/kg tai 3 mcg/kg) jälkeen (88 % ja 84 %).

Toinen pediatrien tutkimus oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, kahden valemuuttujan, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, aktiivikontrolloitu kerta-annoksen vertailukelpoisuutta arvioiva tutkimus, jossa verrattiin laskimonsisäistä palonosetronia (1 µg/kg, enintään 0,075 mg) laskimonsisäiseen ondansetroniin. Tutkimukseen osallistui yhteensä 670 pediatria leikkauspotilasta, joiden ikä vaihteli 30 vuorokaudesta 16,9 vuoteen. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste (ei oksentelua, yökkäilyä eikä oksentelua ehkäisevää apulääkitystä) leikkauksen jälkeisten 24 tunnin aikana. Täydellisen vasteen saavutti 78,2 % palonosetroniryhmän potilaista ja 82,7% ondansetroniryhmän potilaista. Kun etukäteen määritetty -10 %:n vertailukelpoisuusmarginaali otettiin huomioon, tilastollisen vertailukelpoisuuden luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) ensisijaisen päätetapahtuman eli täydellisen vasteen erolle oli [-10,5, 1,7 %]; näin ollen vertailukelpoisuutta ei osoitettu. Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ilmennyt kummassakaan hoitoryhmässä.

Tietoa käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen plasmapitoisuuksien ensivaiheen laskua seuraa hidas eliminoituminen kehosta, jolloin lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on noin 40 tuntia. Suurimman plasmapitoisuuden keskiarvo ( $C_{max}$ ) ja  $AUC_{0-\infty}$  ovat yleensä suhteessa annokseen annosrajoissa 0,3–90 mcg/kg terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla.

Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa joka toinen vuorokausi 3 annoksen verran kivessyöpää sairastaville 11 potilaalle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen ( $\pm$  SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 5 oli  $42 \pm 34$  %. Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan laskimonsisäisesti 12 terveelle koehenkilölle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen ( $\pm$  SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 3 oli  $110 \pm 45$  %.

Farmakokineettiset simulaatiot osoittavat, että 0,25 mg laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin kokonaisaltistus ( $AUC_{0-\infty}$ ) kun se annostellaan kerran vuorokaudessa 3 peräkkäisen vuorokauden ajan on laskimonsisäisen 0,75 mg:n kerta-annoksen kaltainen, vaikka 0,75 mg:n kerta-annoksen  $C_{max}$  oli korkeampi.

### Jakautuminen

Suosituin annoksin käytettynä palonosetroni jakaantuu laajasti kehoon jakaantumistilavuuden ollessa 6,9-7,9 l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Palonosetroni eliminoituu kahta reittiä: noin 40 % eliminoituu munuaisten kautta ja noin 50 % metaboloituu muodostaen kaksi päämetaboliittia, joiden 5HT<sub>3</sub>-receptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* –metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 –isoentsyymit osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi toisistaan huonosti ja laajasti CYP2D6 –substraatteja metaboloivien välillä. Palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P540 –isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

### Eliminaatio

Yhden laskimonsisäisen 10 mikrogramman/kg [<sup>14</sup>C] palonosetroniannoksen jälkeen noin 80 % annoksesta löydettiin 144 tunnin kuluessa virtsasta josta palonosetronia oli muuttumattomana aktiivisena aineena, noin 40 % annostellun annoksen määrästä. Laskimonsisäisen bolusannoksen kerta-annostelun jälkeen terveillä koehenkilöillä palonosetronin kokonaispuhdistuma kehosta oli  $173 \pm 73$  ml/min ja munuaispuhdistuma oli  $53 \pm 29$  ml/min. Alhainen kokonaispuhdistuma kehosta ja laaja jakaantumistilavuus saivat aikaan 40 tuntia kestäväen plasman lopullisen puhdistuman puoliintumisajan. Kymmenellä prosentilla potilaista on lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo yli 100 tuntia.

### Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

#### *Iäkkäät*

Ikä ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Sukupuoli*

Sukupuoli ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

### *Pediatriset potilaat*

Laskimonsisäistä palonosetronikerta-annosta koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin syöpää sairastavien pediatristen potilaiden muodostamasta alaryhmästä (n = 280), joka sai 10 mcg/kg tai 20 mcg/kg. Kun annosta suurennettiin 10 mcg/kg:sta 20 mcg/kg:aan, keskimääräisen AUC-arvon havaittiin suurenevan suhteessa annokseen. Laskimonsisäisenä infuusiona annetun 20 mcg/kg:n palonosetronikerta-annoksen jälkeen raportoidut huippuarvot plasmassa (C<sub>T</sub>) 15 minuuttia kestäneen infuusion lopussa vaihtelivat suuresti kaikissa ikäryhmissä, ja ne olivat yleensä pienempiä < 6-vuotiailla potilailla kuin vanhemmilla pediatrisilla potilailla. Ikäryhmästä riippumaton puoliintumisajan mediaani 20 mcg/kg:n annoksen antamisen jälkeen oli 29,5 tuntia ja vaihtelu noin 20–30 tuntia.

Kokonaispuhdistuma (l/h/kg) 12–17-vuotiailla potilailla oli samankaltainen kuin terveillä aikuisilla. Jakautumistilavuudessa (l/kg) ei ole ilmeisiä eroja.

**Taulukko 4. Farmakokineettiset parametrit pediatrisilla syöpäpotilailla 20 mcg/kg:n palonosetroniannoksen 15 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen infuusion jälkeen sekä aikuisilla syöpäpotilailla 3 mcg/kg:n ja 10 mcg/kg:n palonosetroniannoksen laskimonsisäisen boluksen jälkeen.**

	Pediatriset syöpäpotilaat <sup>a</sup>				Aikuiset syöpäpotilaat <sup>b</sup>	
	< 2 v	2 - < 6 v	6 - < 12 v	12 - < 17 v	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , h·mcg/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> , h	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
Puhdistuma <sup>c</sup> , 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)
Jakautumistilavuus <sup>c, d</sup> , 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> Geometrinen keskiarvo (CV) paitsi T<sub>1/2</sub>, joka on mediaani.

<sup>b</sup> Aritmeettinen keskiarvo (SD).

<sup>c</sup> Pediatristen potilaiden puhdistuma ja jakautumistilavuus perustuvat yhdistettyihin 10 mcg/kg:n ja 20 mcg/kg:n annosryhmiin, ja ne on korjattu painon mukaan. Aikuisien annokset on ilmoitettu sarakkeen yläosassa.

<sup>d</sup> Pediatrisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V<sub>ss</sub> ja aikuisille syöpäpotilaille V<sub>z</sub>.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vakava munuaisten vajaatoiminta vähentää munuaispuhdistumaa, vaikka kokonaispuhdistuma näillä potilailla on verrattavissa terveisiin koehenkilöihin. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysia saavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikka vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lopullisen eliminaation puoliintumisaika ja palonosetronin keskimääräinen systeeminen altistus lisääntyy, ei annosta ole syytä pienentää.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että palonosetroni voi ainoastaan hyvin suurilla pitoisuuksilla tukkia ionikanavat, jotka liittyvät ventrikulaarisen kammion de- ja repolarisaatioon, ja pidentää aktiopotentiaalin kestoaikaa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. kohta 4.6).

Palonosetroni ei ole mutageeninen. Kun korkeita annoksia palonosetronia (kukin annos aiheutti ihmisen hoitoannoksesta saatavan altistuksen vähintään 30-kertaisena) annettiin joka päivä kahden vuoden ajan, se aiheutti maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhas-, aivolisäke-, haima- ja lisämunuaisytimessä) ja ihotuumoreiden lisääntymistä rotilla mutta ei hiirillä. Taustalla olevaa syntymekanismia ei täysin tunneta, mutta koska käytetyt annokset olivat korkeita ja koska palonosetroni on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena ihmiselle, näiden löydösten ei katsota olevan merkityksellisiä kliinisessä käytössä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Dinatriumedetaatti  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöä varten)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Käytettävä heti injektiopullon avaamisen jälkeen. Kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)**

6 ml:n tyyppin I putkimaisesta kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, joka on suljettu klooributyylikumitulpalla ja irti napsautettavalla alumiinisinetillä. Saatavissa oleva pakkaus sisältää 1 injektiopullon, jossa on 5 ml liuosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ainoastaan kertakäyttöön, käyttämätön liuos on hävitettävä.  
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Iso-Britannia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/16/1104/001

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Accord Healthcare Limited  
Ground floor, Sage House  
319, Pinner Road, North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Iso-Britannia

Wessling Hungary Kft  
Föti út 56, Budapest H-1047,  
Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos  
palonosetroni (hydrokloridina)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina) 5 ml:ssa (50 mikrog/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, dinatriumedetaatti, natriumhydroksidi, väkevä kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 x 5 ml:n injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ainoastaan kertakäyttöön  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1104/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos  
palonosetroni (hydrokloridina)

i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ**

250 mcg/5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos palonosetroni**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Palonosetron Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Palonosetron Accordia
3. Miten Palonosetron Accordia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Palonosetron Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Palonosetron Accord on ja mihin sitä käytetään**

Palonosetron Accord kuuluu lääkeryhmään nimeltä serotoniiniantagonistit (5HT<sub>3</sub>).

Näillä on kyky estää kemiallisen aineen, serotoniinin, vaikutus joka voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Palonosetron Accordia käytetään syövän solunsalpaajahoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen aikuisilla, nuorilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Palonosetron Accordia**

##### **Älä käytä Palonosetron Accordia**

- jos olet allerginen palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Palonosetron Accordia

- jos sinulla on äkillinen suolitukos tai sinulla on aiemmin toistuvasti ollut ummetusta.
- jos käytät Palonosetron Accordia muiden sellaisten lääkkeiden lisäksi, jotka voivat aiheuttaa epänormaalien sydänräyhtymien. Tällaisia ovat esim. amiodaroni, nikardipiini, kinidiini, moksifloksasiini, erytromysiini, haloperidoli, klooripromatsiini, ketiapiini, tiordatsiini ja domperidoni.
- jos sinulla tai suvussasi on aikaisemmin esiintynyt sydänräyhtymien muutoksia (QT-ajan pidentymistä).
- jos sinulla on muita sydänongelmia.
- jos tiettyjen suolojen (esim. kalium tai magnesium) pitoisuus veressäsi on poikkeava, eikä sitä ole hoidettu.

Palonosetron Accordia ei suositella käytettäväksi solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei se, Palonosetron Accord-lääkitys, kuulu toiseen solunsalpaajahoitojaksoon.



### **Muut lääkevalmisteet ja Palonosetron Accord**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien seuraavat valmisteet:

SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), joita käytetään masennuksen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon, mukaan lukien fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami, essitalopraami.

SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät), joita käytetään masennuksen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon, mukaan lukien venlafaksiini, duloksetiini.

### **Raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, lääkärisi ei anna sinulle Palonosetron Accordia ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Ei tiedetä, aiheuttaako Palonosetron Accord haittavaikutuksia kun sitä käytetään raskauden aikana.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

#### **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö Palonosetron Accord rintamaitoon.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen Palonosetron Accordin käyttöä, jos imetät.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Palonosetron Accord saattaa aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä. Jos vaikutuksia esiintyy, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

#### **Tärkeää tietoa joistakin Palonosetron Accordin sisältämistä aineista**

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektio-pulloa kohden; se on siis lähes natriumiton.

### **3. Miten Palonosetron Accordia annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa laskimoon (injisoi) Palonosetron Accordin tavallisesti noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

#### **Aikuiset**

Palonosetron Accordin tavanomainen 250 mikrogramman annos annetaan nopeana injektiona (bolusinjektio) laskimoon.

#### **Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)**

Lääkäri määrää annoksen kehonpainon perusteella; suurin mahdollinen annos on kuitenkin 1500 mikrogrammaa.

Palonosetron Accord annetaan hitaana tiputuksena (infusiona) laskimoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

## **Aikuiset**

### Yleiset

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä*

- päänsärky
- heitehuimaus
- ummetus ja ripuli.

### Melko harvinaiset

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta*

- korkea tai matala verenpaine.
- epänormaali sydämen lyöntitiheys tai -sydämeen palaavan veren virtauksen puute
- laskimoiden värimuutos tai-laaantumisen
- veren kaliumin epänormaalit korkeat tai matalat tasot
- verensokerin korkeat tasot tai sokeria virtsassa
- veren kalsiumin matalat tasot
- veren -bilirubiinin korkeat tasot
- tiettyjen maksaentsyymien korkeat tasot
- mielialan kohoaminen tai levottomuuden tunne
- uneliaisuus tai nukkumisvaikeudet
- ruokahalun vähentyminen tai puute
- heikkous, väsymys, kuume tai flunssan kaltaiset oireet
- tunnottomuus, polttava, pistävä tai kutiava tunne iholla
- kutiava ihottuma
- näön heikkeneminen tai silmän ärtyneisyys
- matkapahoinvointi
- korvan soiminen
- nikotus, ilmavaivat, suun kuivuminen tai ruoansulatusvaivat
- vatsakipu
- virtsaamisvaikeudet
- nivelkipu
- sydänfilmissä (elektrokardiogrammissa) esiintyvät poikkeamat (pidentynyt QT-aika).

### Hyvin harvinaiset

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta*

Palonosetron Accordin aiheuttamat allergiset reaktiot.

Tällaisten reaktioiden merkkejä voivat olla huulten, kasvojen, kielen tai nielun turvotus, hengitysvaikeudet tai tajunnan menetys sekä kutiava, paukamainen ihottuma (nokkosrokko), polte tai kipu injektio paikassa.

## **Lapset ja nuoret**

### Yleiset

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä*

- päänsärky.

### Melko harvinaiset

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta*

- heitehuimaus
- pakkoliikkeet
- poikkeava sydämen lyöntitiheys
- yskä ja hengenahdistus
- nenäverenvuoto
- kutiava ihottuma tai nokkosihottuma
- kuume
- kipu infuusiopaikassa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Palonosetron Accordin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Vain kertakäyttöön. Kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Palonosetron Accord sisältää**

- Vaikuttava aine on palonosetroni (hydrokloridina).  
Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia. Yksi 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia.
- Muut aineet ovat mannitoli, dinatriummedetaatti (ks. kohdasta 2 natriumsisältöä koskevat tiedot), natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi (ks. kohdasta 2 natriumsisältöä koskevat tiedot), väkevä suolahappo ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Palonosetron Accord injektioneite, liuos, on kirkas väritön liuos, ja se toimitetaan 6 ml:n lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu klooributyylimuovipallilla ja irti napsautettavalla alumiinisinetillä. Jokainen injektiopullo sisältää yhden annoksen.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road, North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Iso-Britannia

### **Valmistajat**

Accord Healthcare Limited  
Ground floor, Sage House  
319, Pinner Road, North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Iso-Britannia

Wessling Hungary Kft  
Főti út 56, Budapest H-1047,  
Unkari

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.