

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palonosetron Hospira 250 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 250 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palonosetron Hospira è indicato negli adulti per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti, associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena,
- la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

Palonosetron Hospira è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Palonosetron Hospira deve essere utilizzato esclusivamente prima della somministrazione della chemioterapia. Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario, sotto opportuna supervisione medica.

Posologia

Adulti

250 microgrammi di palonosetron somministrati in un unico bolo endovenoso, circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia. Palonosetron Hospira deve essere iniettato nell'arco di 30 secondi.

L'efficacia di Palonosetron Hospira nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata con l'aggiunta di un corticosteroide, somministrato prima della chemioterapia.

Popolazione anziana

Non è necessario un aggiustamento della dose per gli anziani.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni di età):

20 microgrammi/kg (la dose massima totale non deve superare 1500 microgrammi) di palonosetron, somministrati come singola infusione endovenosa di 15 minuti a partire da circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia.

La sicurezza e l'efficacia di palonosetron nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. I dati sull'uso di palonosetron nella prevenzione della nausea e del vomito in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati.

Insufficienza epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati per pazienti con insufficienza renale terminale sottoposti a emodialisi.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segnali di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione. Due casi di costipazione con ritenzione fecale che ha reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 750 microgrammi.

A tutti i livelli di dosaggio testati, palonosetron non ha indotto un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc. Uno studio specifico approfondito del QT/QTc è stato condotto su volontari sani per ottenere dati definitivi a dimostrazione dell'effetto del palonosetron sul QT/QTc (vedere paragrafo 5.1).

Tuttavia, come per gli altri 5-HT₃ antagonisti, è necessario essere prudenti nell'uso di palonosetron in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di 5-HT₃ antagonisti.

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT₃ antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotonergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina.

Palonosetron Hospira non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito nei giorni successivi alla chemioterapia, se non associato alla somministrazione di un'altra chemioterapia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi in vitro, palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Agenti chemioterapici

Negli studi preclinici, palonosetron non ha inibito l'attività antitumorale dei cinque agenti chemioterapici testati (cisplatino, ciclofosfamide, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

Metoclopramide

In uno studio clinico, non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra un'unica dose endovenosa di palonosetron e la concentrazione allo steady-state di metoclopramide orale, che è un inibitore del CYP2D6.

Induttori e inibitori del CYP2D6

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata dimostrata l'assenza di effetti significativi sulla clearance di palonosetron, quando questo è stato somministrato in concomitanza con induttori del CYP2D6 (dexametasone e rifampicina) e inibitori del CYP2D6 (tra cui amiodarone, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, chinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina).

Corticosteroidi

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con corticosteroidi.

Farmaci serotonergici (per es. SSRI e SNRI)

Sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina successivamente all'uso concomitante di 5-HT₃ antagonisti e di altri farmaci serotonergici (compresi SSRI e SNRI).

Altri medicinali

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con medicinali analgesici, antiemetici/antinausea, antispastici e anticolinergici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per Palonosetron non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 5.3).

Non vi sono esperienze di somministrazione di palonosetron durante la gravidanza umana. Pertanto, palonosetron non deve essere utilizzato in donne in stato di gravidanza, a meno che il medico non lo ritenga essenziale.

Allattamento

Data l'assenza di dati riguardanti l'escrezione di palonosetron nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto del palonosetron sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Dato che palonosetron può indurre vertigini, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici a una dose di 250 microgrammi (totale 633 pazienti), le reazioni avverse più comunemente osservate, almeno possibilmente collegate a Palonosetron Hospira, sono state cefalea (9 %) e costipazione (5 %).

Negli studi clinici, sono state osservate le seguenti reazioni avverse (RA) come possibilmente o probabilmente legate a Palonosetron Hospira. Queste sono state classificate come comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Reazioni avverse molto rare ($< 1/10.000$) sono state segnalate nella fase post-marketing.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Molto raro^o ($< 1/10.000$)
Disturbi del Sistema immunitario			Ipersensibilità, anafilassi, reazioni anafilattiche/ anafilattoidi e shock
Disturbi del metabolism e della nutrizione		Iperkaliemia, alterazioni metaboliche, ipocalcemia, ipokaliemia, anoressia, iperglicemia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Ansia, umore euforico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Sonnolenza, insonnia, parestesia, ipersonnia, neuropatia sensoriale periferica	
Patologie dell'occhio		Irritazione oculare, ambliopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Cinetosi, tinnito	
Patologie cardiache		Tachicardia, bradicardia, extrasistoli, ischemia miocardica, tachicardia sinusale, aritmia sinusale, extrasistoli sopraventricolari	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione,	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Molto raro^o (<1/10.000)
		alterazione del colore della vena, distensione della vena	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione, diarrea	Dispepsia, dolori addominali, dolore all'addome superiore, secchezza della bocca, flatulenza	
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica, rash con prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria, glicosuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, piressia, affaticamento, sensazione di calore, malessere di tipo influenzale	Reazione nella sede d'iniezione*
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi, QT prolungato all'elettrocardiogramma	

^o Dall'esperienza post-marketing

* Comprende i seguenti: bruciore, indurimento, fastidio e dolore.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici pediatrici per la prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, 402 pazienti hanno ricevuto una singola dose di palonosetron (3, 10 o 20 mcg/kg). Le seguenti reazioni avverse comuni o non comuni sono state segnalate per palonosetron, nessuna delle quali aveva una frequenza > 1%.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Reazioni avverse non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, discinesia
Patologie cardiache		Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma disturbo della conduzione, tachicardia sinusale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea, epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica, prurito, alterazione della cute, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore nella sede dell'infusione, reazione nella sede dell'infusione, dolore

Le reazioni avverse sono state valutate nei pazienti pediatrici trattati con palonosetron per un massimo di 4 cicli di chemioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Negli studi clinici sono stati utilizzati dosaggi fino a 6 mg. Il gruppo di dosaggio più elevato ha dimostrato un'incidenza di reazioni avverse paragonabile a quella degli altri gruppi di dosaggio e non sono stati osservati effetti di correlazione dose-risposta. Nell'improbabile eventualità di sovradosaggio con Palonosetron Hospira, questo deve essere trattato con terapia di supporto. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi, tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio con Palonosetron Hospira.

Popolazione pediatrica

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici pediatrici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT₃), codice ATC: A04AA05

Palonosetron è un antagonista recettoriale selettivo ad elevata affinità per il recettore 5HT₃. In due studi randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.132 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena, comprendente cisplatino ≤ 50 mg/m², carboplatino, ciclofosfamide ≤ 1.500 mg/m² e doxorubicina > 25 mg/m², palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg (emivita 4 ore) o dolasetron 100 mg (emivita 7,3 ore) somministrati per via endovenosa il 1° Giorno, senza dexametasone.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, su un totale di 667 pazienti sottoposti a chemioterapia

altamente emetogena, comprendente cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamide > 1.500 mg/m² e dacarbazina, palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg somministrati per via endovenosa il 1° Giorno. Il dexametasone è stato somministrato come profilassi, prima della chemioterapia, nel 67 % dei pazienti.

Gli studi pivotal non sono stati concepiti per valutare l'efficacia del palonosetron nella nausea e nel vomito a insorgenza ritardata. L'attività antiemetica è stata osservata nel corso di 0-24 ore, 24-120 ore e 0-120 ore. I risultati per gli studi sulla chemioterapia moderatamente emetogena e per lo studio sulla chemioterapia altamente emetogena sono riassunti nelle tabelle seguenti.

Palonosetron è risultato non inferiore rispetto ai farmaci di confronto nella fase acuta dell'emesi, sia in contesto moderatamente che altamente emetogeno.

Sebbene non sia stata dimostrata l'efficacia comparativa di palonosetron in cicli multipli in studi clinici controllati, 875 pazienti arruolati nei 3 studi di fase III hanno continuato uno studio di sicurezza in aperto e sono stati trattati con 750 microgrammi di palonosetron per 9 cicli supplementari di chemioterapia. La sicurezza generale è stata mantenuta durante tutti i cicli.

Tabella 1: Percentuale di pazienti^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a ondansetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n= 189)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5 % CI^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 %]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				Valore p^c
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
Assenza di Nausea (Scala di Likert)				Valore di p^c
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

^a Coorte intent-to-treat

^b Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Palonosetron Hospira e il farmaco di confronto

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha = 0,05$.

Tabella 2: Percentuale di pazienti^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a dolasetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n= 185)	Dolasetron 100 milligrammi (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5 % CI^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 %]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				Valore di p^c
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
No Nausea (Likert Scale)				Valore di p^c
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

^a Coorte intent-to-treat

^b Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Palonosetron Hospira e il farmaco di confronto

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha=0,05$.

Tabella 3: Percentuale di pazienti^a rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia altamente emetogena rispetto a ondansetron

	Palonosetron 250 microgrammi (n= 223)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)				97,5 % CI^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 %]
Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)				Valore di p^c
0 – 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
Assenza di nausea (Scala di Likert)				Valore di p^c
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

^a Coorte intent-to-treat

^b Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Palonosetron Hospira e il farmaco di confronto

^c Test Chi quadrato. Livello di significatività a $\alpha=0,05$.

In studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV), l'effetto del palonosetron su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri ECG, incluso il QTc, è stato paragonabile a quello di ondansetron e dolasetron. In studi non clinici, palonosetron ha dimostrato la capacità di bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e di prolungare la durata del potenziale d'azione.

L'effetto del palonosetron sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), in uomini e donne adulti. L'obiettivo era valutare gli effetti sull'ECG del palonosetron somministrato per via endovenosa, a dosi singole di 0,25, 0,75 o 2,25 mg, in 221 soggetti sani. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto sulla durata dell'intervallo QT/QTc, né su altri intervalli dell'ECG, a dosi fino a 2,25 mg. Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare (AV) e ripolarizzazione cardiaca.

Popolazione pediatrica

Prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV):

La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 3 µg/kg e 10 µg/kg sono state esaminate in uno studio clinico in 72 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (12 pazienti), da 2 a 11 anni (31 pazienti) e da 12 a 17 anni (29 pazienti), sottoposti a chemioterapia altamente o moderatamente emetogena. Non sono emersi problemi inerenti la sicurezza in nessuno dei due livelli posologici. La variabile di efficacia primaria è stata la percentuale di pazienti con risposta completa (CR, definita come nessun episodio emetico e nessuna terapia di salvataggio), durante le prime 24 ore dall'inizio della somministrazione della chemioterapia. L'efficacia dopo somministrazione di palonosetron 10 µg/kg, rispetto a palonosetron 3 µg/kg, è stata rispettivamente del 54,1% e 37,1%.

L'efficacia di palonosetron per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia in pazienti oncologici pediatrici è stata dimostrata in un secondo studio pivotal di non inferiorità, che ha confrontato una singola infusione endovenosa di palonosetron con un regime di ondansetron per via e.v. In totale 493 pazienti pediatrici di età compresa tra 64 giorni e 16,9 anni, sottoposti a chemioterapia moderatamente (69,2%) o altamente (30,8%) emetogena, sono stati trattati con palonosetron 10 µg/kg (massimo 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimo 1,5 mg) o ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale massima 32 mg) 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia emetogena durante il Ciclo 1. In tutti i gruppi di trattamento, la maggior parte dei pazienti era già stata sottoposta a precedente chemioterapia (78,5%). Le chemioterapie emetogene somministrate comprendevano doxorubicina, ciclofosfamida (< 1500 mg/m²), ifosfamida, cisplatino, dactinomicina, carboplatino e daunorubicina. Corticosteroidi adiuvanti, incluso desametasone, sono stati somministrati con la chemioterapia nel 55% dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa nella fase acuta del primo ciclo di chemioterapia, definita come assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio nelle prime 24 ore dall'inizio della chemioterapia. L'efficacia è stata stabilita sulla base della dimostrazione della non inferiorità di palonosetron per via endovenosa, rispetto a ondansetron per via endovenosa. I criteri di non inferiorità erano soddisfatti se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5%, per la differenza nei tassi di risposta completa di palonosetron per via endovenosa meno ondansetron per via endovenosa, era maggiore di -15%. Nei gruppi palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetron, la percentuale di pazienti con CR_{0-24h} è stata del 54,2%, 59,4% e 58,6%. Poiché l'intervallo di confidenza al 97,5% (test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato) della differenza nella CR_{0-24h} tra palonosetron 20 µg/kg e ondansetron era [-11,7%, 12,4%], la dose di palonosetron di 20 µg/kg ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ondansetron.

Anche se questo studio ha dimostrato che i pazienti pediatrici richiedono una dose di palonosetron più elevata rispetto agli adulti per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia, il profilo di sicurezza è coerente con quello accertato negli adulti (vedere paragrafo). Le informazioni di farmacocinetica sono fornite nel paragrafo 5.2.

Prevenzione di nausea e vomito post-operatori (post operative nausea and vomiting, PONV):

Sono stati condotti due studi clinici pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 1 µg/kg e 3 µg/kg sono state confrontate nel primo studio clinico in 150 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (7 pazienti), da 2 a 11 anni (96 pazienti) e da 12 a 16 anni (47 pazienti), sottoposti a intervento chirurgico in elezione. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti senza emesi durante le 0-72 ore post-operatorie è stata simile dopo la somministrazione di palonosetron 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% vs 84%).

Il secondo studio clinico pediatrico era uno studio di non inferiorità multicentrico, in doppio cieco, *double-dummy*, randomizzato, a gruppi paralleli, con controllo attivo, a dose singola, che ha confrontato palonosetron e.v. (1 µg/kg, max 0,075 mg) rispetto a ondansetron e.v. Hanno partecipato in totale 670 pazienti chirurgici pediatrici, di età compresa tra 30 giorni e 16,9 anni. L'endpoint primario di efficacia, la risposta completa (CR: assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio) durante le prime 24 ore post-operatorie, è stato raggiunto nel 78,2% dei pazienti del gruppo palonosetron e nell'82,7% dei pazienti del gruppo ondansetron. Dato il margine di non inferiorità pre-specificato di -10%, l'intervallo di confidenza di non inferiorità statistica secondo il test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato per la differenza nell'endpoint primario, la risposta completa (CR), è stato [-10,5, 1,7%]; pertanto, la non inferiorità non è stata dimostrata. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento.

Per informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa, un calo iniziale delle concentrazioni plasmatiche è seguito dalla lenta eliminazione dall'organismo, con un'emivita terminale di eliminazione media di circa 40 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) media e l'area sotto la curva concentrazione/tempo ($AUC_{0-\infty}$) sono generalmente proporzionali alla dose, nel range di dosaggio di 0,3-90 µg/kg in soggetti sani e in pazienti oncologici.

In seguito alla somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg a giorni alterni, per 3 dosi, in 11 pazienti con carcinoma testicolare, l'aumento medio (\pm DS) della concentrazione plasmatica dal Giorno 1 al Giorno 5 è stato del 42 ± 34 %. Dopo somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg una volta al giorno per 3 giorni, in 12 soggetti sani, l'aumento medio (\pm DS) della concentrazione plasmatica di palonosetron dal Giorno 1 al Giorno 3 è stato del 110 ± 45 %.

Le simulazioni farmacocinetiche dimostrano che l'esposizione complessiva ($AUC_{0-\infty}$) di 0,25 mg di palonosetron per via endovenosa, somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi, è stata simile a una dose endovenosa singola di 0,75 mg, sebbene la C_{max} della dose singola di 0,75 mg fosse più elevata.

Distribuzione

Palonosetron alla dose raccomandata è ampiamente distribuito nell'organismo, con un volume di distribuzione di circa 6,9-7,9 l/kg. Palonosetron si lega per circa il 62 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Palonosetron viene eliminato per una duplice via, circa il 40 % viene eliminato per via renale e circa il 50 % viene metabolizzato a formare due metaboliti primari, che presentano meno dell'1 % dell'attività antagonista del recettore 5HT₃ di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP2D6 e, in misura minore, gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 sono coinvolti nel metabolismo del palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti (PM) e rapidi (EM) dei substrati del CYP2D6. Palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione endovenosa di 10 microgrammi/kg di [¹⁴C]-palonosetron, circa l'80 % della dose è stata recuperata entro 144 ore nelle urine, laddove palonosetron rappresentava circa il 40 % della dose somministrata, sotto forma di principio attivo immodificato. Dopo una somministrazione in un unico bolo endovenoso in soggetti sani, la clearance totale dell'organismo di palonosetron era di 173 ± 73 ml/min e la clearance renale era di 53 ± 29 ml/min. La bassa clearance totale dell'organismo e il grande volume di distribuzione hanno comportato un'emivita terminale di eliminazione nel plasma di circa 40 ore. Il dieci per cento dei pazienti ha un'emivita terminale di eliminazione superiore a 100 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani

L'età non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Sesso

Il sesso non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica per palonosetron e.v. in dose singola sono stati ottenuti da un sottoinsieme di pazienti oncologici pediatrici (n=280), trattati con 10 µg/kg o 20 µg/kg. Quando la dose è stata incrementata da 10 µg/kg a 20 µg/kg, si è osservato un aumento proporzionale alla dose dell'AUC media. Dopo l'infusione endovenosa in dose singola di palonosetron 20 µg/kg, il picco di concentrazione plasmatica (C_T) riportato al termine dell'infusione di 15 minuti era altamente variabile in tutte le fasce d'età e tendeva a essere inferiore nei pazienti < 6 anni di età, rispetto ai pazienti pediatrici di età superiore. L'emivita mediana è stata di 29,5 ore nelle fasce d'età complessive e variava da circa 20 a 30 ore tra le fasce d'età, dopo la somministrazione di 20 µg/kg.

La clearance corporea totale (l/h/kg) nei pazienti da 12 a 17 anni è risultata simile a quella osservata nei pazienti adulti sani. Non vi sono differenze evidenti nel volume di distribuzione espresso in l/kg.

Tabella 4: Parametri di farmacocinetica nei pazienti oncologici pediatrici dopo infusione endovenosa di palonosetron a una dose di 20 µg/kg nell'arco di 15 min e nei pazienti oncologici adulti trattati con dosi di 3 e 10 µg/kg di palonosetron per bolo endovenoso.

	Pazienti oncologici pediatrici ^a				Pazienti oncologici adulti ^b	
	<2 anni	Da 2 a <6 anni	Da 6 a <12 anni	Da 12 a <17 anni	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , 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/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)

	Pazienti oncologici pediatrici ^a				Pazienti oncologici adulti ^b	
Volume di distribuzione ^{c, d} L/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Parametri di farmacocinetica espressi come media geometrica (CV), eccetto per $T_{1/2}$ che rappresenta valori mediani.

^b Parametri di farmacocinetica espressi come media aritmetica (DS)

^c Clearance e volume di distribuzione nei pazienti pediatrici sono stati calcolati con aggiustamento per il peso dai gruppi trattati con dose di 10 µg/kg e di 20 µg/kg combinati. Negli adulti, i diversi livelli di dose sono indicati nel titolo della colonna.

^d V_{ss} è riportato per i pazienti oncologici pediatrici, mentre V_z è riportato per i pazienti oncologici adulti.

Insufficienza renale

Un'insufficienza renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. Un'insufficienza renale grave riduce la clearance renale, tuttavia la clearance totale dell'organismo in questi pazienti è simile a quella dei soggetti sani. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti emodializzati.

Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica non influisce significativamente sulla clearance totale dell'organismo di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media del palonosetron risultano aumentate nei soggetti con insufficienza epatica grave, ciò non richiede una riduzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Gli studi preclinici indicano che il palonosetron, solo a concentrazioni molto elevate, può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 30 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che Palonosetron Hospira è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati sono ritenuti di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio edetato
Sodio citrato
Acido citrico monoidrato

Sodio idrossido (per correggere il pH)
Acido cloridrico (per correggere il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Eventuale medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere eliminato in conformità alla normativa locale vigente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo di gomma clorobutilica e sigillo in alluminio.
Disponibile in confezioni da 1 flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Solo monouso, la soluzione eventualmente inutilizzata deve essere eliminata.
Nessun particolare accorgimento per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1100/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Hospira UK Limited
Honey Lane
Hurley
SL6 6RJ
Regno Unito

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo stampato presente nella confezione del medicinale indicherà il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto specifico.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palonosetron Hospira 250 microgrammi soluzione iniettabile
Palonosetron (come cloridrato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 5 ml (50 microgrammi/ml) contiene 250 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre mannitolo, sodio edetato, sodio citrato, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICO E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso
Solo monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1100/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per omissione testo Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Palonosetron Hospira 250 microgrammi soluzione iniettabile
Palonosetron
Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Palonosetron Hospira 250 microgrammi soluzione iniettabile palonosetron

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Palonosetron Hospira e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Palonosetron Hospira
3. Come usare Palonosetron Hospira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Palonosetron Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Palonosetron Hospira e a cosa serve

Palonosetron Hospira appartiene a una categoria di medicinali noti come antagonisti della serotonina (5HT₃).

Questi medicinali hanno la capacità di bloccare l'azione della serotonina, una sostanza chimica, che può causare nausea e vomito.

Palonosetron Hospira impiegato per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore a un mese.

2. Cosa deve sapere prima di usare Palonosetron Hospira

Non usi Palonosetron Hospira:

- se è allergico al palonosetron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Palonosetron Hospira

- se ha ostruzione intestinale acuta o precedenti di costipazione ripetuta;
- se usa Palonosetron Hospira in aggiunta ad altri medicinali che possono indurre un'anomalia del ritmo cardiaco, come amiodarone, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, eritromicina, aloperidolo, clorpromazina, quetiapina, tioridazina, domperidone;
- se ha precedenti personali o familiari di alterazioni del ritmo cardiaco (prolungamento del QT);
- se ha altri problemi al cuore;
- se ha uno squilibrio di certi minerali nel sangue, come potassio e magnesio, che non è stato trattato.

Non è raccomandata l'assunzione di Palonosetron Hospira nei giorni seguenti la chemioterapia, a meno che non sia sottoposto a un altro ciclo di chemioterapia.

Altri medicinali e Palonosetron Hospira

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi:

- SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) usati per il trattamento della depressione e/o dell'ansia, inclusi fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram;
- SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina) usati per il trattamento della depressione e/o dell'ansia, incluse venlafaxina, duloxetina.

Gravidanza e allattamento

Se è in stato di gravidanza o sta allattando o pensa di poter essere in stato di gravidanza o sta programmando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è o pensa di poter essere in stato di gravidanza, il medico non le somministrerà Palonosetron Hospira se non in caso di stretta necessità.

Non è noto se Palonosetron Hospira provochi effetti dannosi in caso di uso durante la gravidanza.

Non è noto se Palonosetron Hospira si ritrovi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Palonosetron Hospira può causare capogiri o stanchezza. Se compaiono questi sintomi, non guidi veicoli e non usi strumenti o macchinari.

Importanti informazioni circa alcuni componenti di Palonosetron Hospira

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Palonosetron Hospira

Il medico o l'infermiere di norma inietterà Palonosetron Hospira circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia.

Adulti

La dose raccomandata di Palonosetron Hospira è 250 microgrammi, somministrati sotto forma di iniezione rapida in una vena.

Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni di età)

Il medico deciderà la dose in base al peso corporeo; tuttavia, la dose massima è di 1500 microgrammi. Palonosetron Hospira viene somministrato come infusione lenta in una vena.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Adulti:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- capogiri
- stitichezza
- diarrea

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- pressione sanguigna bassa o alta
- frequenza cardiaca anomala o mancanza di flusso sanguigno al cuore
- alterazione del colore della vena e/o ingrossamento delle vene
- livelli di potassio eccezionalmente alti o bassi nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue o presenza di zucchero nelle urine
- bassi livelli di calcio nel sangue
- alti livelli del pigmento bilirubina nel sangue
- alti livelli di alcuni enzimi del fegato
- umore euforico o sensazioni di ansia
- sonnolenza o difficoltà a dormire
- diminuzione o perdita dell'appetito
- debolezza, stanchezza, febbre o sintomi simili a quelli influenzali
- sensazioni di intorpidimento, bruciore, prurito o formicolio sulla pelle
- eruzione cutanea con prurito
- alterazione della vista o irritazione all'occhio
- nausea da movimento
- ronzio alle orecchie
- singhiozzo, flatulenza (gas intestinali), secchezza della bocca o cattiva digestione
- dolore addominale (stomaco)
- difficoltà a urinare
- dolore alle articolazioni
- anomalie nell'elettrocardiogramma (prolungamento del QT)

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000):

Reazioni allergiche a Palonosetron Hospira. I segni possono comprendere gonfiore delle labbra, del viso, della lingua o della gola, difficoltà a respirare o collasso, potrebbe anche notare un'eruzione cutanea con formazione di noduli e prurito (orticaria), bruciore o dolore nella sede dell'iniezione.

Bambini e adolescenti:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- capogiri
- movimenti del corpo a scatti
- frequenza cardiaca irregolare
- tosse o fiato corto
- sanguinamento dal naso
- eruzione cutanea con prurito o orticaria
- febbre
- dolore nella sede dell'infusione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Palonosetron Hospira

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Solo monouso, la soluzione eventualmente inutilizzata deve essere eliminata.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Palonosetron Hospira

- Il principio attivo è palonosetron (come cloridrato). Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di palonosetron. Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 250 microgrammi di palonosetron.
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio edetato, sodio citrato, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido cloridrico (per correggere il pH).

Descrizione dell’aspetto di Palonosetron Hospira e contenuto della confezione

Palonosetron Hospira soluzione iniettabile è una soluzione limpida, incolore, fornita in una confezione da un flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio, contenente 5 ml di soluzione. Ogni flaconcino contiene una dose.

Disponibile in confezioni da 1 flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

BE / LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

NL

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>