

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Palonosetron Accord 250 mikrograma otopina za injekciju.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonosetrona (u obliku palonosetronklorida).

Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonosetrona (u obliku palonosetronklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina, bez stranih čestica, pH vrijednosti od 3,0 do 3,9, osmolalnosti 260-320 mOsm/l.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1. Terapijske indikacije**

Palonosetron Accord je u odraslih indiciran za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom raka,
- sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom raka.

Palonosetron Accord je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom raka i za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom raka.

### **4.2. Doziranje i način primjene**

Palonosetron Accord treba primjenjivati samo prije primjene kemoterapije. Ovaj lijek treba davati zdravstveni djelatnik pod odgovarajućim liječničkim nadzorom.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Doza od 250 mikrograma palonosetrona daje se u obliku jedne intravenske bolus injekcije, približno 30 minuta prije početka kemoterapije. Palonosetron Accord treba ubrizgati tijekom 30 sekundi.

Djelotvornost lijeka Palonosetron Accord u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih visoko emetogenom kemoterapijom može se povećati dodatnom primjenom kortikosteroida prije kemoterapije.

##### *Starija populacija*

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.  
Nema dostupnih podataka za bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.  
*Pedijatrijska populacija*

*Djeca i adolescenti (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina):*

Doza od 20 mikrograma/kg palonozetrona (maksimalna ukupna doza ne smije prelaziti 1500 mikrograma) daje se u obliku jedne intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta, s početkom od približno 30 minuta prije početka kemoterapije.

Sigurnost primjene i djelotvornost palonozetrona u djece mlađe od 1 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ovo su ograničeni podaci o primjeni palonozetrona za sprječavanje mučnine i povraćanja u djece mlađe od 2 godine.

#### Način primjene

Za intravensku primjenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Produljenje QT intervala

Pri svim ispitivanim dozama, palonozetron nije izazvao klinički značajno produljenje QTc intervala. Temeljito ispitivanje upravo QT/QTc intervala, provedeno je u zdravih dobrovoljaca kako bi se dobili definitivni podaci o učinku palonozetrona na QT/QTc (vidjeti dio 5.1.).

Međutim, kao i za druge antagoniste 5-HT<sub>3</sub>, potreban je oprez pri primjeni palonozetrona u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala ili je vjerojatno da će se ono u njih pojaviti. To uključuje bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, nepravilnostima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili nepravilnosti elektrolita. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ukloniti prije primjene antagonista 5-HT<sub>3</sub>.

#### Interferencije sa serotoninergičnim lijekovima

Bilo je izvješća o razvoju serotoninetskog sindroma uz primjenu antagonista 5-HT<sub>3</sub>, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotoninina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninetskom sindromu.

#### Ostalo

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska sadržaja kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili sa znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati. Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 750 mikrograma, zabilježena su dva slučaja konstipacije s fekalnom impakcijom, koja su zahtijevala hospitalizaciju.

Palonosetron Accord se ne smije primjenjivati za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije, osim ako je to povezano sa sljedećom primjenom kemoterapije.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Palonozetron se uglavnom metabolizira pomoću enzima CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira ni ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

##### Kemoterapeutici

U nekliničkim ispitivanjima, palonozetron nije inhibirao antitumorsku aktivnost pet testiranih kemoterapeutika (cisplatin, ciklofosfamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

##### Metoklopramid

U kliničkom ispitivanju nije ustanovljena značajna farmakokinetička interakcija između jedne intravenske doze palonozetrona i koncentracije oralnog metoklopramida, inhibitora CYP2D6, u stanju dinamičke ravnoteže.

##### Induktori i inhibitori CYP2D6

U farmakokinetičkoj analizi populacije pokazalo se da ne postoji značajan učinak na klirens palonozetrona kada je primijenjen s induktorima CYP2D6 (deksametazon i rifampicin) i inhibitorima (uključujući amjodaron, celekoksib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin).

##### Kortikosteroidi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s kortikosteroidima.

##### Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT<sub>3</sub> i drugih serotoninergičnih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

##### Drugi lijekovi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s analgeticima, antiemeticima/sredstvima protiv mučnine, spazmoliticima i antikolinergičkim lijekovima.

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

##### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonozetronu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

Nema iskustva s palonozetronom u trudnoći u ljudi. Stoga palonozetron ne smiju uzimati trudnice, osim ako liječnik smatra da je to prijeko potrebno.

##### Dojenje

S obzirom da ne postoje podaci o izlučivanju palonozetrona u majčino mlijeko, za vrijeme terapije treba prekinuti dojenje.

##### Plodnost

Nema podataka o učinku palonozetrona na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Budući da palonozetron može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba na to upozoriti kada upravljaju vozilima ili rukuju strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u odraslih s dozom od 250 mikrograma (ukupno 633 bolesnika) najčešće opažene nuspojave, barem moguće povezane s primjenom palonozetrona, bile su glavobolja (9 %) i konstipacija. (5 %).

##### Tablični prikaz nuspojava

U kliničkim ispitivanjima opažene su sljedeće nuspojave na lijek koje su možda ili vjerojatno bile povezane s primjenom palonozetrona. Klasificirane su kao česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Vrlo rijetke nuspojave ( $< 1/10\ 000$ ) bile su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene redoslijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Česte nuspojave (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje česte nuspojave (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>	<b>Vrlo rijetke nuspojave (&lt;1/10 000)</b>
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije i šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkalijemija, metabolički poremećaji, hipokalcijemija, hipokalijemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjeni apetit	
Psijijatrijski poremećaji		Anksioznost, euforično raspoloženje	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, Vrtoglavica	Somnolencija, nesanica, parestezija, hipersomnija, periferna osjetilna neuropatija	
Poremećaji oka		Nadraženost očiju, ambliopija	
Poremećaji uha i labirinta		Bolest kretanja, tinitus	
Srčani poremećaji		Tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija, diskoloracija vena, distenzija vena	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Štucanje	
Poremećaji probavnog sustava	Zatvor Proljev	Dispepsija, bol u donjem dijelu trbuha, bol u gornjem dijelu trbuha, suha usta, flatulencija	
Poremećaji jetre i žuči		Hiperbilirubinemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis, pruritički osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna retencija, glikozurija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, pireksija, umor, osjećaj vrućine, simptomi slični gripi	Reakcija na mjestu uboda*
Pretrage		Povišene transaminaze, produljen QT elektrokardiograma	

\*Uključuje sljedeće: žarenje, induracija, nelagoda i bol

### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanog umjereno ili visoko emetogenom kemoterapijom, 402 bolesnika primila su jednu dozu palonozetrona (3, 10 ili 20 µg/kg). Sljedeće česte ili manje česte nuspojave zabilježene su za palonozetron, pri čemu nijedna nije zabilježena uz učestalost od >1 %.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Česte nuspojave (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje česte nuspojave (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica, diskinezija
Srčani poremećaji		Produljen QT elektrokardiograma, poremećaj provodljivosti, sinusna tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Kašalj, dispneja, epistaksa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis, pruritus, kožni poremećaj, urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, bol

Nuspojave su procijenjene u pedijatrijskih bolesnika koji su primali palonozetron do 4 kemoterapijska ciklusa.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U kliničkim ispitivanjima u odraslih korištene su doze do 6 mg. Skupina koja je primala najveću dozu pokazala je sličnu učestalost nuspojava kao i skupine koje su primale druge doze, a odgovori na dozu nisu opaženi. U vrlo malo vjerojatnom slučaju predoziranja palonozetronom, treba pristupiti potpornom liječenju. Ispitivanja dijalize nisu bila provedena, međutim, zbog velikog volumena distribucije, dijaliza se ne čini djelotvornim liječenjem za predoziranje palonozetronom.

### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi protiv mučnine, antagonisti serotonina (5HT<sub>3</sub>). ATK oznaka: A04AA05.

## Mehanizam djelovanja

Palonozetron je selektivni antagonist visokog afiniteta za 5HT<sub>3</sub> receptor.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na ukupno 1132 bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatin, ciklofosamid  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> i doksorubicin  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg (poluvijek 4 sata) ili dolazetronom 100 mg (poluvijek 7,3 sata) primijenjeno intravenski na dan 1, bez deksametazona.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na ukupno 667 bolesnika na visoko emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid  $> 1500$  mg/m<sup>2</sup> i dakarbazin, uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg primijenjeno intravenski na dan 1. Prije kemoterapije, u 67 % bolesnika profilaktički je primijenjen deksametazon.

Ključna ispitivanja nisu bila osmišljena da bi procijenila djelotvornost palonozetrona u odgođenom početku mučnine i povraćanja. Antiemetička aktivnost promatrana je u trajanju 0-24 sata, 24-120 sati i 0-120 sati. Rezultati ispitivanja umjereno emetogene kemoterapije i ispitivanja visoko emetogene kemoterapije sažeto su prikazani u tablicama koje slijede.

Palonozetron nije bio inferioran u usporedbi s usporednim lijekovima u akutnoj fazi emeze u umjereno i visoko emetogenim okolnostima.

Iako se u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije pokazala usporedna djelotvornost palonozetrona u više ciklusa, 875 bolesnika uključena u tri ispitivanja faze 3 nastavila su sudjelovati u otvorenom ispitivanju sigurnosti i liječeni su palonozetronom 750 mikrograma do 9 dodatnih ciklusa kemoterapije. Sveukupna sigurnost održavana je tijekom svih ciklusa.

**Tablica 1: Postotak bolesnika<sup>a</sup> s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron**

	Palonozetron 250 mikrograma (n = 189)	Ondanzetron 32 miligrama (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka)</b>				<b>97,5 %-tni CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 sata	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 sati	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 sati	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 sati	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 sati	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Bez mučnine (Likertova ljestvica)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 sati	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 sati	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> Kohorta s namjerom liječenja.

<sup>b</sup> Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.

<sup>c</sup> Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri  $\alpha = 0,05$ .



**Tablica 2: Postotak bolesnika<sup>a</sup> s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na dolazetron**

	Palonozetron 250 mikrograma (n = 185)	Dolazetron 100 miligrama (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka)</b>				<b>97,5 %-tni CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 sata	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 sati	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 sati	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 sati	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 sati	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Bez mučnine (Likertova ljestvica)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 sati	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 sati	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> Kohorta s namjerom liječenja.

<sup>b</sup> Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.

<sup>c</sup> Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri  $\alpha = 0,05$ .

**Tablica 3: Postotak bolesnika<sup>a</sup> s odgovorom prema skupinama liječenja i fazi u ispitivanju visoko emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron**

	Palonozetron 250 mikrograma (n = 223)	Ondanzetron 32 miligrama (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka)</b>				<b>97,5 %-tni CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 sata	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 sati	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 sati	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 sati	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 sati	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Bez mučnine (Likertova ljestvica)</b>				<b>p-vrijednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 sata	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 sati	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 sati	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> Kohorta s namjerom liječenja.

<sup>b</sup> Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15 % pokazuje neinferiornost između palonozetrona i usporednog lijeka.

<sup>c</sup> Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri  $\alpha = 0,05$ .

Učinak palonozetrona na krvni tlak, brzinu srčanih otkucaja i parametre elektrokardiograma (EKG-a) uključujući QTc bio je usporediv s učinkom ondanzetrona i dolasetrona u kliničkim ispitivanjima kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV). U nekliničkim ispitivanjima palonozetron ima sposobnost blokade ionskih kanala uključenih u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te može produljiti trajanje akcijskog potencijala.

Učinak palonozetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, usporednom, placebom i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom ispitivanju u odraslih muškaraca i žena. Cilj je bio procijeniti učinke koje na EKG u 221 zdravog ispitanika ima jedna doza palonozetrona od 0,25, 0,75 ili 2,25 mg primijenjenog intravenski. Ispitivanjem nije ustanovljen učinak na trajanje intervala QT/QTc, a također ni na bilo koji drugi interval EKG-a pri dozama do 2,25 mg. Nisu se pokazale klinički značajne promjene na brzinu srčanih otkucaja, atrioventrikularnu (AV) provodljivost i srčanu repolarizaciju.

### Pedijatrijska populacija

#### *Sprječavanje kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV):*

Sigurnost i djelotvornost primjene jedne intravenske doze palonozetrona od 3 µg/kg i 10 µg/kg ispitivane su u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 72 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (12 bolesnika), 2 do 11 godina (31 bolesnik) i 12 do 17 godina (29 bolesnika) koji su primali visoko ili umjereno emetogenu kemoterapiju. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni uz jednu primijenjenu dozu. Varijabla primarne djelotvornosti bila je udio bolesnika s potpunim odgovorom (CR (engl. *complete response*), definiranim kao nepostojanje emetičke epizode i bez simptomatskog lijeka) tijekom prvih 24 sata nakon početka primjene kemoterapije. Djelotvornost nakon palonozetrona 10 µg/kg u usporedbi s palonozetronom 3 µg/kg bila je 54,1 % odnosno 37,1 %.

Djelotvornost palonozetrona u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s rakom pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti u kojemu se jedna intravenska infuzija palonozetrona uspoređivala s intravenskim režimom ondanzetrona. Ukupno 493 pedijatrijska bolesnika u dobi od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umjereno (69,2 %) ili visoko emetogenu kemoterapiju (30,8 %), liječena su palonozetronom u dozi od 10 µg/kg (najviše 0,75 mg), palonozetronom u dozi od 20 µg/kg (najviše 1,5 mg) ili ondanzetronom (3 x 0,15 mg/kg, najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta prije početka emetogene kemoterapije u 1. ciklusu. Većina bolesnika u svim terapijskim skupinama prethodno je primala kemoterapiju (78,5 %). Primijenjene emetogene kemoterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin i daunorubicin. Uz kemoterapiju u 55 % bolesnika primijenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod djelotvornosti bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa kemoterapije, definiran kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog lijeka u prva 24 sata nakon početka kemoterapije. Djelotvornost se temeljila na dokazivanju neinferiornosti intravenski primijenjenog palonozetrona u usporedbi s intravenskim ondanzetronom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5 %, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonozetron minus intravenski ondanzetron, bila veća od -15 %. U skupinama koje su primale palonozetron 10 µg/kg i 20 µg/kg te u skupini koja je primala ondanzetron, udio bolesnika s potpunim odgovorom CR<sub>0-24h</sub> bio je 54,2 %, 59,4 % i 58,6 %. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5 % (Mantel-Haenszelov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR<sub>0-24h</sub> između palonozetrona u dozi od 20 µg/kg i ondanzetrona iznosio [-11,7 %, 12,4 %], doza palonozetrona od 20 µg/kg dokazala je neinferiornost prema ondanzetronu.

Iako je ovo ispitivanje pokazalo da je za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom pedijatrijskim bolesnicima potrebna veća doza palonozetrona nego odraslim bolesnicima, profil sigurnosti podudara se s profilom ustanovljenim u odraslih (vidjeti dio 4.8.). Farmakokinetičke informacije navedene su u dijelu 5.2.

#### *Sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV)*

Provedena su dva pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim intravenskim dozama od 1 µg/kg i 3 µg/kg uspoređivala se u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 150 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (7 bolesnika), 2 do 11 godina (96 bolesnika) i 12 do 16 godina (47 bolesnika) koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni u jednoj ispitivanoj skupini. Udio bolesnika bez emeze u trajanju od 0-72 sata poslije operacije bio je sličan nakon primjene palonozetrona 1 µg/kg ili 3 µg/kg (88 % naspram 84 %).

Drugo pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, randomizirano ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom, provedeno na usporednim skupinama, u kojemu se jedna doza intravenskog palonozetrona (1 µg/kg, najviše 0,075 mg) uspoređivala s intravenskim ondanzetronom. Sudjelovalo je ukupno 670 pedijatrijskih kirurških bolesnika u dobi od 30 dana do 16,9 godina. Primarni ishod djelotvornosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primjene antiemetičkog simptomatskog lijeka) tijekom prva 24 sata poslije operacije bilo je postignuto u 78,2 % bolesnika u skupini koja je primala palonozetron i 82,7 % u skupini koja je primala ondanzetron. Uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od -10 %, prema Mantel-Haenszelovom statističkom intervalu pouzdanosti za neinferiornost prilagođenom za slojeve za razliku u primarnom ishodu, potpuni odgovor (CR), bio je [-10,5, 1,7 %]; dakle, neinferiornost nije dokazana. Ni u jednoj liječenoj skupini nije bila ugrožena sigurnost.

Vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, poslije početnog pada koncentracije u plazmi slijedi sporo izlučivanje iz tijela s prosječnim terminalnim poluvijekom eliminacije od otprilike 40 sati. U zdravih ispitanika i u bolesnika s rakom, prosječna maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) obično su proporcionalne dozi u rasponu doze od 0,3–90 µg/kg.

U 11 bolesnika s rakom testisa, nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jednom svaki drugi dan kroz 3 doze, prosječna vrijednost ( $\pm$  SD) porasta koncentracije u plazmi od 1. dana do 5. dana iznosila je  $42 \pm 34$  %. Nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jedanput na dan tijekom 3 dana u 12 zdravih ispitanika, prosječna vrijednost ( $\pm$  SD) porasta koncentracije palonozetrona u plazmi od 1. do 3. dana iznosila je  $110 \pm 45$  %.

Farmakokinetičke simulacije pokazuju da je sveukupna izloženost ( $AUC_{0-\infty}$ ) dozi od 0,25 mg palonozetrona intravenski primijenjenog jedanput na dan tijekom 3 uzastopna dana, bila slična jednoj intravenskoj dozi od 0,75 mg, iako je  $C_{max}$  jedne doze od 0,75 mg bio viši.

### Distribucija

Palonozetron se u preporučenoj dozi naširoko raspođjeljuje po tijelu, uz volumen distribucije od približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonozetrona vezano je za proteine plazme.

### Biotransformacija

Palonozetron se izlučuje dvojnim putem; oko 40 % uklanja se bubregom a približno 50 % metaboliziranog lijeka tvori dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1 % djelovanja palonozetrona kao antagonista 5HT<sub>3</sub> receptora. Metabolička *in vitro* ispitivanja pokazala su da je u metabolizam palonozetrona uključen enzim CYP2D6, a u manjoj mjeri izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2. Međutim, klinički farmakokinetički parametri između sporih i brzih metabolizatora supstrata CYP2D6 nisu značajno različiti. Palonozetron ne inhibira i ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

### Eliminacija

Nakon jedne intravenske doze od 10 mikrograma/kg [<sup>14</sup>C]-palonozetrona, otprilike 80 % doze izluči se unutar 144 sata u mokraći, pri čemu palonozetron predstavlja približno 40 % primijenjene doze kao nepromijenjena djelatna tvar. U zdravih ispitanika, nakon jedne intravenske primjene u bolusu, ukupni tjelesni klirens palonozetrona iznosio je  $173 \pm 73$  ml/min a bubrežni klirens bio je  $53 \pm 29$  ml/min. Nizak ukupni tjelesni klirens i veliki volumen distribucije rezultirao je terminalnim poluvijekom eliminacije u plazmi od približno 40 sati. Deset posto bolesnika ima terminalni poluvijek eliminacije dulji od 100 sati.

## Farmakokinetika u posebnim populacijama

### *Starije osobe*

Dob ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. U bolesnika starije dobi nije potrebno prilagođavanje doze.

### *Spol*

Spol ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na spol.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci za jednu intravensku dozu palonozetrona dobiveni su iz podskupine pedijatrijskih bolesnika s rakom (n = 280) koji su primili 10 µg/kg ili 20 µg/kg. Kada je doza povećana s 10 µg/kg na 20 µg/kg opažen je porast srednje vrijednosti AUC-a proporcionalan dozi. Nakon jednokratne intravenske infuzije palonozetrona u dozi od 20 µg/kg, vršne koncentracije u plazmi (C<sub>T</sub>) zabilježene na kraju 15-minutne infuzije bile su visoko varijabilne u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi <6 godina kretale su se u nižim vrijednostima nego u starijih pedijatrijskih bolesnika. Medijan poluvijeka iznosio je 29,5 sati u svim dobnim skupinama i nakon primjene doze od 20 µg/kg raspon mu je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim dobnim skupinama.

Ukupni tjelesni klirens (l/h/kg) u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina bio je sličan onome u zdravih odraslih osoba. Nije bilo prividnih razlika u volumenu distribucije kada je izražen u l/kg.

**Tablica 4: Farmakokinetički parametri u pedijatrijskih bolesnika s rakom nakon intravenske infuzije palonozetrona u dozi od 20 µg/kg tijekom 15 minuta i u odraslih bolesnika s rakom koji su primili palonozetron u dozi od 3 i 10 µg/kg u intravenskoj bolus injekciji**

	Pedijatrijski bolesnici s rakom <sup>a</sup>				Odrasli bolesnici s rakom <sup>b</sup>	
	< 2 god	2 do < 6 god	6 do < 12 god	12 do <17 god	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , sati	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N = 6	N = 14	N = 13	N = 19	N = 6	N = 5
Klirens <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)
Volumen distribucije <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> Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za t<sub>1/2</sub> koji je medijan vrijednosti.

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

<sup>c</sup> Klirens i volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika izračunati su prilagođeno za težinu, kombinirano za obje dozne skupine od 10 µg/kg i 20 µg/kg. Za odrasle bolesnike različite razine doza naznačene su u naslovima stupaca.

<sup>d</sup> Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>ss</sub>) naveden je za pedijatrijske bolesnike s rakom, a konačni volumen distribucije (V<sub>z</sub>) (eliminacija) za odrasle bolesnike s rakom.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Teška oštećenja smanjuju bubrežni klirens, međutim, ukupni tjelesni klirens u tih bolesnika sličan je onome u zdravih ispitanika. Prilagođavanje doze za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno. Ne postoje farmakokinetički podaci za bolesnike na hemodijalizi.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i prosječna sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, smanjenje doze nije potrebno.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produžiti trajanje akcijskog potencijala.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6.).

Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (jedna doza najmanje 30 puta veća od doze primijenjene u terapijske svrhe u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine prouzročile su povećanu učestalost tumora jetre, neoplazme endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi) i tumore kože u štakora ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu potpuno poznati, ali budući da se radi o visokim dozama a palonozetron je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnima za kliničku uporabu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Manitol,  
citrarna kiselina hidrat,  
natrijev citrat,  
dinatrijev edetat,  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH),  
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH),  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine  
Nakon otvaranja bočice, otopinu treba odmah upotrijebiti.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Cjevasta prozirna bočica (staklo tip I) od 6 ml, zatvorena gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Dostupan je u pakiranju od 1 bočice koja sadrži 5 ml otopine.

### **6.6. Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu uporabu, neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španjolska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1104/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. veljače 2021

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nizozemska

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Palonosetron Accord 250 mikrograma otopina za injekciju  
palonozetron

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 250 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida) u 5 ml (50 mikrograma/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: manitol, citratna kiselina hidrat, dinatrijev edetat, natrijev citrat, natrijev hidroksid, koncentrirana kloridna kiselina i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 x 5 ml bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti svu neiskorištenu otopinu.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španjolska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1104/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Palonosetron Accord 250 mikrograma otopina za injekciju  
palonosetron  
i.v. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

250 µg/5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Palonosetron Accord 250 mikrograma otopina za injekciju palonozetron

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Palonosetron Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Palonosetron Accord
3. Kako se primjenjuje Palonosetron Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Palonosetron Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Palonosetron Accord i za što se koristi**

Palonosetron Accord pripada skupini lijekova poznatih kao antagonisti serotonina (5HT<sub>3</sub>).

Oni imaju sposobnost blokirati djelovanje kemijske tvari serotonina, koja može prouzročiti mučninu i povraćanje.

Palonosetron Accord se koristi za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom raka u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od mjesec dana.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primati Palonosetron Accord**

##### **Nemojte primjenjivati Palonosetron Accord:**

- ako ste alergični na palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Palonosetron Accord

- Ako imate akutnu opstrukciju crijeva ili ponavljane zatvore stolice u povijesti bolesti.
- Ako Palonosetron Accord primjenjujete dodatno uz druge lijekove koji mogu prouzročiti abnormalni srčani ritam, kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, eritromicin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin, domperidon.
- Ako u osobnoj povijesti bolesti ili obiteljskoj povijesti bolesti imate promjenu srčanog ritma (produljenje QT intervala).
- Ako imate druge teškoće sa srcem.
- Ako imate neravnotežu nekih minerala u krvi kao npr. kalija i magnezija, a to nije bilo liječeno.

Ne preporučuje se primjenjivati Palonosetron Accord u dane nakon kemoterapije, osim ako primete sljedeći ciklus kemoterapije.

### **Drugi lijekovi i Palonosetron Accord**

Obavijestite svoga liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući:

- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) koji se koriste za liječenje depresije i/ili tjeskobe, uključujući fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram
- inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) koji se koriste za liječenje depresije i/ili tjeskobe, uključujući venlafaksin, duloksetin.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti, Vaš liječnik Vam neće propisati Palonosetron Accord osim ako procijeni da je to zaista potrebno.

Nije poznato hoće li Palonosetron Accord prouzročiti bilo kakve štetne učinke ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

#### **Dojenje**

Nije poznato može li se Palonosetron Accord naći u majčinu mlijeku.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite Palonosetron Accord.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Palonosetron Accord može uzrokovati omaglicu ili umor. Ako na Vas tako djeluje, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

### **Palonosetron Accord sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako se primjenjuje Palonosetron Accord**

Liječnik ili medicinska sestra će Vam ubrizgati Palonosetron Accord otprilike 30 minuta prije početka kemoterapije.

#### **Odrasli**

Preporučena doza lijeka Palonosetron Accord je 250 mikrograma primijenjenog u obliku brze injekcije u venu.

#### **Djeca i adolescenti (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina)**

Liječnik će odrediti dozu ovisno o tjelesnoj težini, ali najveća doza je 1500 mikrograma.

Palonosetron Accord će biti primijenjen u obliku spore infuzije u venu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave i njihove učestalosti navedene su niže:

#### **Odrasli**

Često:



moгу se javiti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja, omaglica, zatvor stolice i proljev.

Manje često:

moгу se javiti u do 1 na 100 osoba

- visoki ili niski krvni tlak
- abnormalna brzina srčanih otkucaja ili nedostatan dotok krvi u srce
- promjene boje vene i/ili proširenje vena
- abnormalno visoke ili niske razine kalija u krvi
- visoke razine šećera u krvi ili u mokraći
- niske razine kalcija u krvi
- visoke razine pigmenta bilirubina u krvi
- visoke razine određenih jetrenih enzima
- pretjerano raspoloženje ili osjećaji tjeskobe
- pospanost ili poteškoće sa spavanjem
- smanjenje ili gubitak apetita
- slabost, umor, vrućica ili simptomi poput gripe
- utrnulost, osjećaj žarenja, bockanje, trnci po koži
- kožni osip popraćen svrbežom
- oštećen vid ili nadražnost očiju
- bolest kretanja / putovanja
- zvonjava u uhu
- štucanje, plinovi u crijevima (flatulencija), suhoća usta ili probavne tegobe
- bol u trbuhu (želucu)
- teškoće pri mokrenju
- bol u zglobovima
- abnormalnosti elektrokardiograma (produljenje QT intervala).

Vrlo rijetko:

moгу se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- Alergijske reakcije na Palonosetron Accord.

Znakovi koji upućuju na alergijsku reakciju mogu uključivati oticanje usana, lica, jezika ili grla, poteškoće s disanjem ili nesvjesticu, odnosno razvoj osipa uz prisutan svrbež (koprivnjača), žarenje ili bol na mjestu uboda injekcije.

## **Djeca i adolescenti**

Često:

moгу se javiti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja

Manje često:

moгу se javiti u do 1 na 100 osoba

- omaglica
- trzaji tijela
- abnormalna brzina srčanih otkucaja
- kašalj ili nedostatak zraka
- krvarenje iz nosa
- kožni osip popraćen svrbežom ili koprivnjača
- vrućica
- bol na mjestu davanja infuzije.

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Palonosetron Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Samo za jednokratnu uporabu, zbrinuti svu neiskorištenu otopinu.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Palonosetron Accord sadrži

- Djelatna tvar je palonozetron (u obliku palonozetronklorida). Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonozetrona. Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonozetrona.
- Drugi sastojci su manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH vrijednosti), kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagođavanje pH vrijednosti) i voda za injekcije. (Pogledajte dio 2. Palonosetron Accord sadrži natrij).

### Kako Palonosetron Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Palonosetron Accord otopina za injekciju bistra je bezbojna otopina dostupna u staklenoj bočici od 6 ml, zatvorenoj gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim zaštitnim zatvaračem. Jedna bočica sadrži jednu dozu.

Veličina pakiranja: jedna bočica

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španjolska

#### Proizvođači

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nizozemska

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200 Pabianice,  
Poljska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.