

Ravimil on müügiluba lõppenud

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palonosetron Hospira, 250 mikrogrammi süstelahus.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Lahuse iga 5 ml viaal sisaldab 250 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Palonosetron Hospira on näidustatud täiskasvanutel:

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral;
- iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

Palonosetron Hospira on näidustatud 1 kuu vanustel ja vanematel lastel:

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral ning iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Palonosetron Hospira't võib kasutada ainult enne keemiaravi manustamist. Ravimit peab manustama tervishoiutöötaja asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

250 mikrogrammi palonosetrooni manustatakse ühe intravenoosse boolusena ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist. Palonosetron Hospira't tuleb süstida 30 sekundi vältel.

Palonosetron Hospira iivelduse- ja oksendamisevastast efektiivsust tugevalt oksendamist tekitava keemiaravi ajal võib suurendada kortikosteroidi täiendav manustamine enne keemiaravi.

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

##### *Lapsed*

*Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat):*

20 mikrogrammi/kg (maksimaalne üldannus ei tohi ületada 1500 mikrogrammi) palonosetrooni, mis

manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina alates ligikaudu 30 minutist enne keemiaravi algust.

Palonosetrooni ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Andmed palonosetrooni kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ennetamiseks alla 2 aasta vanustel lastel on piiratud.

#### *Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuna palonosetron võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või alaägeda soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida. Seoses palonosetroni 750 mikrogrammi manustamisega on teatatud kahest rooja topistumisest tingitud kõhukinnisuse juhtumist, mis vajasis haiglaravi.

Palonosetron ei kutsunud ühegi testitud annusetaseme puhul esile QTc-intervalli kliiniliselt olulist pikenemist. Tervete vabatahtlikega viidi läbi spetsiaalne põhjalik QT/QTc uuring kindlate andmete saamiseks palonosetroni toime kohta QT/QTc-intervallile (vt lõik 5.1).

Kuid nagu teistegi 5-HT<sub>3</sub> antagonistide puhul, tuleb olla ettevaatlik palonosetroni kasutamisel patsientidel, kellel QT-intervall on pikenenud või võib pikeneda. Need hoiatused puudutavad patsiente, kellel on endal või perekonnas esinenud QT-intervalli pikenemist, elektrolüütide tasakaalu häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid või juhteteede häireid, ning patsiente, kes kasutavad arütmiaravimeid või muud QT-intervalli pikenemist või elektrolüütide tasakaalu häireid põhjustavaid ravimeid. Hüpokaleemia ja hüpomagneesemia tuleb enne 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti manustamist korrigeerida.

5-HT<sub>3</sub> antagonistide kasutamisel kas ainsa ravimina või kombineeritult teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI)) on esinenud serotoniinisündroomi. Patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida serotoniinisündroomi sarnaste sümptomite suhtes.

Palonosetron Hospira't ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ega raviks keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud seoses keemiaravi järgmise manustamisega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, s.t on sisuliselt naatriumivaba.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Palonosetroni metaboliseerib põhiliselt isoensüüm CYP2D6, vähemal määral ka isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. *In vitro* uuringutele tuginedes võib öelda, et palonosetron ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüümi kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

#### Keemiaravi ained

Palonosetroon ei inhibeerinud kliinilistes uuringutes viie testitud keemiaraviaine (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsütarabiin, doksorubitsiin ja mitomütsiin C) kasvajakavastast aktiivsust.

#### Metoklopramiid

Kliinilises uuringus ei ilmnunud palonosetrooni ühekordse intravenoosse annuse ja suukaudse metoklopramiidi kui CYP2D6 inhibiitori tasakaalukontsentratsiooni vahel olulist farmakokineetilist koostoimet.

#### CYP2D6 indutseerijad ja inhibiitorid

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näidati, et palonosetrooni kliirensit ei mõjutanud oluliselt selle manustamine koos CYP2D6 indutseerijatega (deksametasoon ja rifampitsiin) ja inhibiitoritega (kaasa arvatud amiodaroon, tselekoksiib, kloorpromasiin, tsimetidiin, doksorubitsiin, fluoksetiin, haloperidool, paroksetiin, kinidiin, ranitidiin, ritonaviir, sertraliin ja terbinafiin).

#### Kortikosteroidid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos kortikosteroididega.

#### Serotoninergilised ravimid (nt SSRId ja SNRId)

Pärast samaaegset kasutamist 5HT<sub>3</sub> antagonistidega ja teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas SSRId ja SNRId) on esinenud serotoniinisündroomi.

#### Muud ravimid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos valuvaigistite, oksendamise- ja iiveldamisvastaste ainete, spasmolüütikumide ja antikolinergiliste ravimitega.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Palonosetrooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbitavuse kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 5.3).

Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel naistel kogemused puuduvad. Seetõttu ei tohi palonosetrooni rasedatel kasutada, kui arst ei pea seda tingimata vajalikuks.

#### Imetamine

Kuna palonosetrooni eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks lõpetada.

#### Fertiilsus

Palonosetrooni toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna palonosetroon võib põhjustada pearinglust, unisust või väsimust, tuleks patsiente autojuhtimise või masinate käsitlemise suhtes hoiatada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel annusega 250 mikrogrammi (kokku 633 patsienti) kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis vähemalt võisid olla palonosetrooniga seotud, olid peavalu (9%) ja kõhukinnisus (5%).

Kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi võimalikult või tõenäoliselt palonosetrooniga seotud

kõrvaltoimeid. Need liigitati sagedasteks ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) või aeg-ajalt esinevateks ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Müügi järgsel perioodil teatati väga harvadest ( $< 1/10\,000$ ) kõrvaltoimetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| Organsüsteemi klass                              | Sagedased kõrvaltoimed ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ) | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ( $> 1/1000$ kuni $< 1/100$ )                                                                         | Väga harvad kõrvaltoimed* ( $< 1/10\,000$ )                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired                            |                                                       |                                                                                                                                       | Ülitundlikkus, anafülaksia, anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid ja šokk |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   |                                                       | Hüperkaleemia, ainevahetushäired, hüpokaltseemia, hüpokaleemia, anoreksia, hüperglükeemia, isu vähenemine                             |                                                                                   |
| Psühhiaatrilised häired                          |                                                       | Ärevus, eufooria                                                                                                                      |                                                                                   |
| Närvisüsteemi häired                             | Peavalu<br>Pearinglus                                 | Unisus, unetus, paresteesia, hüpersomnia, perifeerne sensoorne neuropaatia                                                            |                                                                                   |
| Silma kahjustused                                |                                                       | Silmade ärritus, amblüopia                                                                                                            |                                                                                   |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                   |                                                       | Sõidu ajal tekkiv iiveldus, tinnitus                                                                                                  |                                                                                   |
| Südame häired                                    |                                                       | Tahhükardia, bradükardia, ekstrasüstolid, südamelihase isheemia, siinustahhükardia, siinusrütmia, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid |                                                                                   |
| Vaskulaarsed häired                              |                                                       | Hüpotensioon, hüpertensioon, veenide värvuse muutumine, veenilaienemine                                                               |                                                                                   |
| Respiratoorsed, rinnkere ja mediastiinumi häired |                                                       | Luksumine                                                                                                                             |                                                                                   |
| Seedetrakti häired                               | Kõhukinnisus<br>Diarröa                               | Düspepsia, kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, kõhupuhitus                                                                              |                                                                                   |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                                                       | Hüperbilirubineemia                                                                                                                   |                                                                                   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                                                       | Allergiline dermatiit, pruriitiline lööve                                                                                             |                                                                                   |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused             |                                                       | Artralgia                                                                                                                             |                                                                                   |
| Neerude ja kuseteede häired                      |                                                       | Kusepeetus, glükosuuria                                                                                                               |                                                                                   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    |                                                       | Asteenia, palavik, väsimus, kuumatunne, gripitaoline haigus                                                                           | Reaktsioon süstekohal*                                                            |

| Organsüsteemi klass | Sagedased kõrvaltoimed ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ) | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ( $> 1/1000$ kuni $< 1/100$ ) | Väga harvad kõrvaltoimed <sup>o</sup> ( $< 1/10\ 000$ ) |
|---------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Uuringud            |                                                       | Transaminaaside taseme tõus, EKG-l QT-intervalli pikenemine   |                                                         |

<sup>o</sup> Müügi järgsete kogemuste põhjal

\* Hõlmab järgmisi: põletustunne, kõvenemine, ebamugavustunne ja valu

### Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt või tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi korral manustati 402 patsiendile palonosetroni ühekordne annus (3, 10 või 20 mikrogrammi/kg). Palonosetroni kasutamisel teatati järgmistest sagedatest või aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest, millest ükski ei esinenud sagedusega  $> 1\%$ .

| Organsüsteemi klass                              | Sagedased kõrvaltoimed ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ) | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ( $> 1/1000$ kuni $< 1/100$ )                      |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                             | Peavalu                                               | Pearinglus, düskineesia                                                            |
| Südame häired                                    |                                                       | Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, juhteteede häire, siinustahhükardia |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                       | Köha, düspnoe, ninaverejooks                                                       |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                                                       | Allergiline dermatiit, kihelus, nahakahjustus, nõgestõbi                           |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    |                                                       | Püreeksia, valu süstekohas, reaktsioon süstekohas, valu                            |

Kõrvaltoimeid hinnati lastel, kellele manustati palonosetroni kuni 4 keemiaravi tsükli jooksul.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel on kasutatud kuni 6 mg annuseid. Suurima annusega rühmas täheldatud kõrvaltoimete sagedus oli sama kui teiste annustega rühmades ning annusest sõltuvaid ilminguid ei täheldatud. Palonosetron Hospira'ga üleannustamise korral, mis on küll ebatõenäoline, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Dialüüsi ei ole uuritud, kuid suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs Palonosetron Hospira'ga üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

### Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT<sub>3</sub>) antagonistid, ATC-kood: A04AA05.

Palonosetron on selektiivne kõrge afiinsusega 5HT<sub>3</sub> retseptori antagonist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud kokku 1132 patsienti said mõõdukalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini  $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ , karboplatiini, tsüklofosfamiidi  $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$  ja doksorubitsiini  $> 25 \text{ mg/m}^2$ ; võrreldi palonosetrooni annuseid 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetrooniga annuses 32 mg (poolväärtusaeg 4 tundi) või dolasetrooniga annuses 100 mg (poolväärtusaeg 7,3 tundi), mida manustati intravenoosselt 1. päeval ilma deksametasoonita.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud kokku 667 patsienti said tugevalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini  $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ , tsüklofosfamiidi  $> 1500 \text{ mg/m}^2$  ja dakarbasiini; palonosetrooni annuseid 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi võrreldi ondansetrooniga annuses 32 mg, mida manustati intravenoosselt 1. päeval. 67%-le patsientidest manustati profülaktiliselt enne keemiaravi deksametasooni.

Nende kesksete uuringute eesmärk ei olnud uurida palonosetrooni efektiivsust hiljem algava iivelduse ja oksenduse korral. Oksendamist toimet jälgiti 0...24 tunni, 24...120 tunni ja 0...120 tunni jooksul. Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringu ja tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringu tulemused on kokku võetud järgmistes tabelites.

Palonosetroon ei olnud mõõdukalt ega tugevalt oksendamist põhjustava ravi korral oksendamise ägedas faasis võrreldavatest ainetest halvem.

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole tõendatud palonosetrooni võrreldavat efektiivsust mitmes tsükli, osalesid kolmes 3. faasi uuringus osalenud 875 patsienti ka neile järgnenud avatud ohutuseuuringus ja neid raviti palonosetrooni annusega 750 mikrogrammi veel kuni 9 keemiaravi tsükli jooksul. Kõigi tsüklite jooksul säilitati üldine ohutus.

**Tabel 1: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega**

|                                                                       | Palonosetroon<br>250 mikrogrammi<br>(n = 189) | Ondansetroon<br>32 milligrammi<br>(n = 185) | Delta |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|
|                                                                       | %                                             | %                                           | %     |                                         |
| <b>Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>  |                                               |                                             |       | <b>97,5% usaldusvahemik<sup>b</sup></b> |
| 0...24 tundi                                                          | 81,0                                          | 68,6                                        | 12,4  | [1,8%, 22,8%]                           |
| 24...120 tundi                                                        | 74,1                                          | 55,1                                        | 19,0  | [7,5%, 30,3%]                           |
| 0...120 tundi                                                         | 69,3                                          | 50,3                                        | 19,0  | [7,4%, 30,7%]                           |
| <b>Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)</b> |                                               |                                             |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 76,2                                          | 65,4                                        | 10,8  | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 66,7                                          | 50,3                                        | 16,4  | 0,001                                   |
| 0...120 tundi                                                         | 63,0                                          | 44,9                                        | 18,1  | 0,001                                   |
| <b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>                              |                                               |                                             |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 60,3                                          | 56,8                                        | 3,5   | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 51,9                                          | 39,5                                        | 12,4  | mitteoluline                            |
| 0...120 tundi                                                         | 45,0                                          | 36,2                                        | 8,8   | mitteoluline                            |

a Kohort, keda kavatseti ravida.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetrooni mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$ .

**Tabel 2: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes dolasetrooni kasutamisega**

|                                                                       | Palonosetron<br>250 mikrogrammi<br>(n = 185) | Dolasetron<br>100 milligrammi<br>(n = 191) | Delta |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|
|                                                                       | %                                            | %                                          | %     |                                         |
| <b>Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>  |                                              |                                            |       | <b>97,5% usaldusvahemik<sup>b</sup></b> |
| 0...24 tundi                                                          | 63,0                                         | 52,9                                       | 10,1  | [-1,7%, 21,9%]                          |
| 24...120 tundi                                                        | 54,0                                         | 38,7                                       | 15,3  | [3,4%, 27,1%]                           |
| 0...120 tundi                                                         | 46,0                                         | 34,0                                       | 12,0  | [0,3%, 23,7%]                           |
| <b>Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)</b> |                                              |                                            |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 57,1                                         | 47,6                                       | 9,5   | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 48,1                                         | 36,1                                       | 12,0  | 0,018                                   |
| 0...120 tundi                                                         | 41,8                                         | 30,9                                       | 10,9  | 0,027                                   |
| <b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>                              |                                              |                                            |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 48,7                                         | 41,4                                       | 7,3   | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 41,8                                         | 26,2                                       | 15,6  | 0,001                                   |
| 0...120 tundi                                                         | 33,9                                         | 22,5                                       | 11,4  | 0,014                                   |

a Kohort, keda kavatsesi ravida.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetron Hospira mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$ .

**Tabel 3: Tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide<sup>a</sup> osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega**

|                                                                       | Palonosetron<br>250 mikrogrammi<br>(n = 223) | Ondansetron<br>32 milligrammi<br>(n = 221) | Delta |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|
|                                                                       | %                                            | %                                          | %     |                                         |
| <b>Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)</b>  |                                              |                                            |       | <b>97,5% usaldusvahemik<sup>b</sup></b> |
| 0...24 tundi                                                          | 59,2                                         | 57,0                                       | 2,2   | [-8,8%, 13,1%]                          |
| 24...120 tundi                                                        | 45,3                                         | 38,9                                       | 6,4   | [-4,6%, 17,3%]                          |
| 0...120 tundi                                                         | 40,8                                         | 33,0                                       | 7,8   | [-2,9%, 18,5%]                          |
| <b>Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)</b> |                                              |                                            |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 56,5                                         | 51,6                                       | 4,9   | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 40,8                                         | 35,3                                       | 5,5   | mitteoluline                            |
| 0...120 tundi                                                         | 37,7                                         | 29,0                                       | 8,7   | mitteoluline                            |
| <b>Ilma iivelduseta (Likerti skaala)</b>                              |                                              |                                            |       | <b>p-väärtus<sup>c</sup></b>            |
| 0...24 tundi                                                          | 53,8                                         | 49,3                                       | 4,5   | mitteoluline                            |
| 24...120 tundi                                                        | 35,4                                         | 32,1                                       | 3,3   | mitteoluline                            |
| 0...120 tundi                                                         | 33,6                                         | 32,1                                       | 1,5   | mitteoluline                            |

a Kohort, keda kavatsesi ravida.

b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Palonosetron Hospira mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

c Hii-ruut-test. Olulisuse tase  $\alpha=0,05$ .

Palonosetrooni toime vererõhule, südame löögisagedusele ja EKG parameetritele, kaasa arvatud QTc, olid keemiaravi põhjustatud iivelduse ja oksendamise kliinilistes uuringutes võrreldavad ondansetrooni ja dolasetrooni toimega. Mittekliinilistes uuringutes on palonosetroonil võime blokeerida ventrikulaarse de- ja repolarisatsiooni puhul ioonikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Palonosetrooni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimesdas randomiseeritud paralleelrühmadega, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) uuringus täiskasvanud meeste ja naistega. Eesmärk oli hinnata ühekordsetes i.v. annustes 0,25, 0,75 või 2,25 mg manustatud palonosetrooni

toimet EKG-le 221 tervel uuringus osalejale. Uuring ei näidanud toimet QT/QTc-intervalli ega muu EKG-intervalli kestusele kuni annuseni 2,25 mg. Kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisageduses, atriuventrikulaarses (AV) ülejuhtes ja südame repolarisatsioonis ei esinenud.

### Lapsed

#### *Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamine:*

Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 3 mikrogrammi/kg ja 10 mikrogrammi/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 72 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (12 patsienti), 2 kuni 11 aastat (31 patsienti) ja 12 kuni 17 aastat (29 patsienti), kellele manustati tugevalt või mõõdukalt oksendust esile kutsuvat keemiaravi. Ohutusprobleeme kummagi annusetaseme puhul ei tõstatatud. Esmane efektiivsusnäitaja oli täieliku ravivastusega (CR, määratletud oksendamisjuhtude puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajate arv esimese 24 tunni jooksul alates keemiaravi manustamise alustamisest. Efektiivsus palonosetrooni 10 mikrogrammi/kg manustamise järel võrreldes palonosetrooniga 3 mikrogrammi/kg oli vastavalt 54,1% ja 37,1%.

Palonosetrooni efektiivsust keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks vähiga lapselapsidel tõestati teises mittehalevuse keskses uuringus, milles võrreldi palonosetrooni ühekordse intravenoosse infusiooni kasutamist i.v. ondansetrooni raviskeemiga. Palonosetrooniga 10 mikrogrammi/kg (maksimaalselt 0,75 mg), palonosetrooniga 20 mikrogrammi/kg (maksimaalselt 1,5 mg) või ondansetrooniga (3 x 0,15 mg/kg, maksimaalne koguanus 32 mg) raviti 30 minutit enne emetogeense keemiaravi alustamist 1. tsüklis kokku 493 last vanuses 64 päeva kuni 16,9 aastat, kes said mõõdukalt (69,2%) või tugevalt (30,8%) emetogeenset keemiaravi. Kõikides ravirühmades kokku oli enamik patsiente (78,5%) varem keemiaravi saanud. Manustatud emetogeensed keemiaravid sisaldasid doksorubitsiini, tsüklofosfamiidi (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamiidi, tsisplatiini, daktinomütsiini, karboplatiini ja daunorubitsiini. 55% patsientidest said koos keemiaraviga adjuvantravina kortikosteroide, sealhulgas deksametasooni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus ägedas faasis keemiaravi esimeses tsüklis, mida määratleti oksendamise ja öökimise puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajate arv esimese 24 tunni jooksul pärast keemiaravi algust. Efektiivsus põhines intravenoosse palonosetrooni mittehalevuse tõestamisel võrreldes intravenoosse ondansetrooniga. Mittehalevuse kriteeriumid olid täidetud, kui intravenoosse palonosetrooni ja intravenoosse ondansetrooni kasutamisel esinenud täielike ravivastuste sageduste vahe 97,5% usaldusintervalli alumine piir oli suurem kui -15%. Palonosetrooni 10 mikrogrammi/kg, 20 mikrogrammi/kg ja ondansetrooni rühmades oli täieliku ravivastusega (CR<sub>0-24h</sub>) patsientide osakaal 54,2%, 59,4% ja 58,6%. Kuna palonosetrooni 20 mikrogrammi/kg ja ondansetrooni rühmade CR<sub>0-24h</sub> vahe 97,5% usaldusintervall (kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli test) oli [-11,7%, 12,4%], tõestati 20 mikrogrammi/kg palonosetrooni annuse mittehalevust ondansetroonist.

Kuigi see uuring tõestas, et lapsed vajavad keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks suuremat palonosetrooni annust kui täiskasvanud, vastab nende ohutusprofiil täiskasvanutel kindlaksmääratud profiilile (vt lõik 4.8). Farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

#### *Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamine:*

Lastega viidi läbi kaks uuringut. Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 1 mikrogrammi/kg ja 3 mikrogrammi/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 150 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (7 patsienti), 2 kuni 11 aastat (96 patsienti) ja 12 kuni 16 aastat (47 patsienti), kellele tehti plaaniline operatsioon. Ohutusprobleeme kummaski ravirühmas ei tõstatatud. Oksendamiseta patsientide osakaal 0...72 tunni vältel pärast operatsiooni oli pärast 1 mikrogrammi/kg või 3 mikrogrammi/kg palonosetrooni manustamist sarnane (88% vs. 84%).

Teine uuring lastega oli mitmekeskuseline topeltpime, topeltimiteeritud, randomiseeritud, paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühmaga üheannuseline mittehalevuse uuring, milles võrreldi

i.v. palonosetrooni (1 mikrogramm/kg, maksimaalselt 0,075 mg) i.v. ondansetrooniga. Osales kokku 670 kirurgilist lapspatsienti vanuses 30 päeva kuni 16,9 aastat. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, täielik ravivastus (*complete response*, CR: oksendamine ja öökimine puudusid ja oksendamistvastast päästvat ravimit ei kasutatud) esimese 24 tunni jooksul pärast operatsiooni, saavutati 78,2% patsientidest palonosetrooni rühmas ja 82,7%-l ondansetrooni rühmas. Võttes arvesse eelnevalt kehtestatud mittehalvumusvaru -10%, oli esmase tulemusnäitaja, täielike ravivastuste (CR) vahe, kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli statistiline mittehalvumuse usaldusintervall [-10,5, 1,7%], seega mittehalvumust ei tõestatud. Kummaski ravirühmas uusi ohutusprobleeme ei tõstatatud.

Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Intravenoosse manustamise järgsele plasma kontsentratsioonide algsele langusele järgneb aeglane elimineerumine kehast keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Keskmise maksimaalne plasma kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-\infty}$ ) on tervetel isikutel ja vähihaigetel üldiselt annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 0,3...90 mikrogrammi/kg.

Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas üle päeva 3 annusena 11 munandivähiga patsiendile suurenes plasmakontsentratsioon keskmiselt ( $\pm$  standardhälve) 1. päevast 5. päevani  $42 \pm 34\%$ . Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas 3 päeva jooksul 12 tervele uuringus osalejale suurenes palonosetrooni plasmakontsentratsioon 1. päevast 3. päevani  $110 \pm 45\%$ .

Farmakokineetilise modelleerimise tulemusena oli palonosetrooni 0,25 mg intravenoosel manustamisel üks kord päevas 3 järjestikusel päeval üldine ekspositsioon ( $AUC_{0-\infty}$ ) samasugune kui ühekordse intravenoosse annuse 0,75 mg puhul, kuigi ühekordse annuse 0,75 mg  $C_{max}$  oli suurem.

### Jaotumine

Soovituslikus annuses palonosetroon jaotub kehas laialdaselt jaotusruumalaga ligikaudu 6,9...7,9 l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroonist seondub plasma proteiinidega.

### Biotransformatsioon

Palonosetroonil on kaks elimineerumisteed – ligikaudu 40% elimineerub neerude kaudu ja ligikaudu 50% metaboliseerub kaheks primaarseks metaboliidiks, millel on vähem kui 1% palonosetrooni 5HT<sub>3</sub> retseptori antagonistist toimest. *In vitro* metabolismiuuringud on näidanud, et palonosetrooni metabolismis osalevad CYP2D6 ja vähemal määral isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. CYP2D6 substraatide halbade ja ulatuslike metaboliseerijate kliinilise farmakokineetika parameetrid ei ole aga oluliselt erinevad. Palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

### Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset annust 10 mikrogrammi/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetrooni väljus ligikaudu 80% annusest 144 tunni jooksul uriiniga, kusjuures palonosetroon kui toimeaine muutumatul kujul moodustas ligikaudu 40% manustatud annusest. Pärast ühekordse intravenoosse booluse manustamist tervetele isikutele oli palonosetrooni kliirens kogu kehas  $173 \pm 73$  ml/min ja neerukliirens  $53 \pm 29$  ml/min. Madala kogu keha kliirensi ja suure jaotusruumala tõttu oli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 40 tundi. Kümnel protsendil patsientidest on eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg üle 100 tunni.

### Farmakokineetika eripopulatsioonides

#### *Eakad*

Vanus palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

### Sugu

Sugu palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Soost tulenevalt ei ole vaja annust korrigeerida.

### Lapsed

Farmakokineetilised andmed ühekordses annuses i.v. palonosetrooni kasutamise kohta saadi vähiga lapspatsientide alarühmast (n = 280), kellele manustati 10 mikrogrammi/kg või 20 mikrogrammi/kg. Annuse suurendamisel tasemelt 10 mikrogrammi/kg tasemeni 20 mikrogrammi/kg täheldati keskmise AUC annusega proportsionaalset suurenemist. Pärast Palonosetron Hospira ühekordset intravenoosset infusiooni 20 mikrogrammi/kg olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (CT) pärast 15-minutilise infusiooni lõppu kõikides vanuserühmades suuresti varieeruvad ja kaldusid olema patsientidel vanuses < 6 aastat väiksemad kui vanematel lapspatsientidel. Mediaanne poolväärtusaeg oli vanuserühmades üldiselt 29,5 tundi ja oli vanuserühmiti varieeruv vahemikus ligikaudu 20 kuni 30 tundi pärast 20 mikrogrammi/kg manustamist.

Kogu keha kliirens (l/h/kg) 12 kuni 17 aasta vanustel patsientidel sarnanes samale parameetrile täiskasvanud patsientidel. Jaotusmahus väljendatuna l/kg kohta erinevusi ei täheldatud.

**Tabel 4: Farmakokineetilised parameetrid vähiga lapspatsientidel pärast palonosetrooni intravenoosset infusiooni 20 mikrogrammi/kg 15 minuti jooksul ja vähiga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati palonosetrooni 3 ja 10 mikrogrammi/kg intravenoosse boolusannusena.**

|                                      | Vähiga lapspatsiendid <sup>a</sup> |                 |                |                 | Vähiga täiskasvanud patsiendid <sup>b</sup> |                |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------|----------------|
|                                      | < 2 a                              | 2 kuni < 6 a    | 6 kuni < 12 a  | 12 kuni < 17 a  | 3,0 µg/kg                                   | 10 µg/kg       |
|                                      | N = 3                              | N = 5           | N = 7          | N = 10          | N = 6                                       | N = 5          |
| AUC <sub>0-∞</sub> , h.mikrogrammi/l | 69,0<br>(49,5)                     | 103,5<br>(40,4) | 98,7<br>(47,7) | 124,5<br>(19,1) | 35,8<br>(20,9)                              | 81,8<br>(23,9) |
| t <sub>1/2</sub> , tundi             | 24,0                               | 28              | 23,3           | 30,5            | 56,4<br>(5,81)                              | 49,8<br>(14,4) |
|                                      | N = 6                              | N = 14          | N = 13         | N = 19          | N = 6                                       | N = 5          |
| Kliirens <sup>c</sup> , l/h/kg       | 0,31<br>(34,7)                     | 0,23<br>(51,3)  | 0,19<br>(46,8) | 0,16<br>(27,8)  | 0,10<br>(0,04)                              | 0,13<br>(0,05) |
| Jaotusmaht <sup>d</sup> , l/kg       | 6,08<br>(36,5)                     | 5,29<br>(57,8)  | 6,26<br>(40,0) | 6,20<br>(29,0)  | 7,91<br>(2,53)                              | 9,56<br>(4,21) |

a Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud geomeetrilise keskmisena (CV), välja arvatud t<sub>1/2</sub>, millel on mediaansed väärtused.

b Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud aritmeetrilise keskmisena (SD)

c Lapspatsientidel on kliirens ja jaotusmaht kehakaalu suhtes kohandatud ja arvutatud 10 mikrogrammi/kg ja 20 mikrogrammi/kg annuserühmade kohta kokku. Täiskasvanute erinevad annusetasemed on märgitud veeru päises.

d Vähiga lapspatsientide kohta on esitatud V<sub>ss</sub> ja vähiga täiskasvanud patsientide kohta V<sub>z</sub>.

### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid oluliselt ei mõjuta. Raske neerukahjustus vähendab neerukliirensit, kuid kogu keha kliirens on neil patsientidel tervete isikutega sarnane. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt palonosetrooni kogu keha kliirensit võrreldes tervete isikutega. Kuigi raske maksakahjustusega patsientidel on palonosetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem ja süsteemi keskmine kokkupuude suurem, ei ole seetõttu vaja annust vähendada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonosetroon võib ainult väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaidioonikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimise kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 4.6).

Palonosetroon ei ole mutageenne. Palonosetrooni manustamine suurtes annustes (iga annus ületas vähemalt 30-kordselt inimeste terapeutilise annuse) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete neoplasmade (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste sätis) ja nahakasvajate sagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Selle aluseks olevatest mehhanismidest ei saada täiesti aru, ent kuna kasutati suuri annuseid ja kuna Palonosetron Hospira on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei loeta neid leide kliiniliselt asjakohasteks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumtsitraat  
Sidrunhappe monohüdraat  
Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)  
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist korgiga ja alumiiniumkaanega. Saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali 5 ml lahusega.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kogu kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1100/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 08. aprill 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D).
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress>

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
SL6 6RJ  
Ühendkuningriik

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

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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palonosetron Hospira, 250 mikrogrammi süstelahus  
palonosetron (vesinikkloriidina)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 250 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina) 5 ml lahuses  
(50 mikrogrammi/ml).

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka: mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumtsitraati, sidrunhappe monohüdraati, süstevett,  
naatriumhüdroksiidi ja vesinikkloriidhapet.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne  
Ainult ühekordseks kasutamiseks

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1100/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Palonosetron Hospira, 250 mikrogrammi süstelahus  
palonosetroom  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Palonosetron Hospira, 250 mikrogrammi süstelahus palonosetroom**

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Palonosetron Hospira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Palonosetron Hospira kasutamist
3. Kuidas Palonosetron Hospira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Palonosetron Hospira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Palonosetron Hospira ja milleks seda kasutatakse**

Palonosetron Hospira kuulub ravimirühma, mida nimetatakse serotoniini (5HT<sub>3</sub>) antagonistideks.

Nimetatud ravimil on võime blokeerida keemilise aine serotoniini toimet, mis võib põhjustada iiveldust ja oksendamist.

Palonosetron Hospira't kasutatakse vähivastase keemiaraviga kaasneva iivelduse ja oksendamise vältimiseks täiskasvanud patsientidel, noorukitel ja üle ühe kuu vanustel lastel.

#### **2. Mida on vaja teada enne Palonosetron Hospira kasutamist**

##### **Ärge kasutage Palonosetron Hospira't:**

- kui olete palonosetroomi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Palonosetron Hospira kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on äge soolesulgus või on esinenud korduvaid kõhukinnisusi;
- kui kasutate Palonosetron Hospira't lisaks ravimitele, mis võivad põhjustada südame rütmihäireid, nt amiodaroon, nikardipiin, kinidiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin, haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin, domperidoon;
- kui teil või teie sugulasel on esinenud muutusi südamerütmis (QT-intervalli pikenemine);
- kui teil on muid südamehäireid;
- kui teie veres on teatavate mineraalainete, näiteks kaaliumi ja magneesiumi tasakaalu häired, mida ei ole ravitud.

Palonosetron Hospira't ei ole soovitatav kasutada keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud juhul kui saate veel ühe keemiaravitsükli.

##### **Muud ravimid ja Palonosetron Hospira**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas:

- SSRId (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), mida kasutatakse depressiooni ja/või

- ärevuse raviks, sealhulgas fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam, estsitalopraam;
- SNRI-d (serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid), mida kasutatakse depressiooni ja/või ärevuse raviks, sealhulgas venlafaksiin, duloksetiin.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, manustab arst teile Palonosetron Hospira't vaid sel juhul, kui see on hädavajalik.

Ei ole teada, kas Palonosetron Hospira kasutamine raseduse ajal avaldab kahjulikku mõju.

Ei ole teada, kas Palonosetron Hospira eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Palonosetron Hospira võib põhjustada pearinglust või väsimust. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

### **Oluline teave mõningate Palonosetron Hospira koostisosade kohta**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Palonosetron Hospira't kasutada**

Arst või õde süstib Palonosetron Hospira't tavaliselt ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist.

### **Täiskasvanud**

Palonosetron Hospira soovitatav annus on 250 mikrogrammi, mis manustatakse kiire süstina veeni.

### **Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuust kuni 17 aastani)**

Arst otsustab annuse üle olenevalt kehakaalust, kuid maksimaalne annus on 1500 mikrogrammi. Palonosetron Hospira't manustatakse aeglase infusioonina veeni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Täiskasvanud:**

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu
- pearinglus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- kõrge või madal vererõhk
- ebanormaalne südametegevus või verevoolu vähenemine südamesse
- veenide värvuse muutumine ja/või veenide laienemine
- vere ebanormaalselt kõrge või madal kaaliumitase
- vere või uriini suhkrutase tõus
- vere madal kaltsiumisisaldus

- vere pigmendi bilirubiini taseme tõus
- teatavate maksaensüümide taseme tõus
- eufooria või ärevustunne
- unetus või unumiskraskused
- isu vähenemine või isutus
- nõrkus, väsimus, palavik või gripilaadsed sümptomid
- tuimus, põletustunne, naha kihelus- või kipitustunne
- kihelev nahalööve
- nägemishäired või silmaärritus
- sõidu ajal tekkiv iiveldus
- kõrvade kumistamine
- luksumine, puhitus, suukuivus või seedehäired
- kõhuvalu
- urineerimiskraskused
- liigesevalu
- EKG kõrvalekaldeid (QT-intervalli pikenemine)

**Väga harv** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st):

Allergilised reaktsioonid Palonosetron Hospira suhtes. Nähtude hulka võivad kuuluda huulte, nää, keele või kõri turse, hingamiskraskused või kollaps, võite täheldada ka sügelevat mügarlikku löövet (nahapõletikku), põletustunne või valu süstekohal.

#### **Lapsed ja noorukid:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- pearinglus
- jónksulised kehaliigutused
- südame rütmihäired
- kõha või õhupuudus
- ninaverejooks
- kihelev nahalööve või nahapõletik
- palavik
- valu infusioonikohal

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### **5. Kuidas Palonosetron Hospira't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kogu kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Palonosetron Hospira sisaldab

- Toimeaine on palonosetron (vesinikkloriidina). Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetroni. Lahuse iga 5 ml viaal sisaldab 250 mikrogrammi palonosetroni.
- Abiained on mannitool, dinaatriumedetaat, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks) ja vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

### Kuidas Palonosetron Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Palonosetron Hospira süstelahus on selge värvitu lahus ning on saadaval pakendis, mis sisaldab üht I tüüpi klaasist ja klorobutüülkummist korgi ning alumiiniumkaanega viaali 5 ml lahusega. Üks viaal sisaldab ühte annust.

Saadaval pakendites, milles on üks viaal 5 ml lahusega.

### Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### Tootja

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

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

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

Pfizer Service Company BVBA, Hoge Wei 10, 1930 Zaventem, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### BE

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

#### BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### CZ

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

#### DK

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### DE

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

#### LU

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

#### LT

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

#### HU

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### MT

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

#### NL

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

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**

Pfizer, 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**

Pfizer Healthcare Ireland  
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

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**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

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 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

**UK**

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

**Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>