

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, ilman vieraita partikkeleita.

pH 3,0–3,9

Osmolaarisuus 260–320 mOsm/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palonosetron Accord on tarkoitettu aikuisten:

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

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

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi – 17 vuotta)

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

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

Antotapa

Laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QT-ajan piteneminen

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

Kuten muidenkin 5-HT₃-antagonistien suhteen, varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa palonosetronin käytössä potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika tai joilla se todennäköisesti tulee pidentymään. Näihin kuuluvat potilaat, joilla tai joiden suvussa on aikaisemmin ollut QT-ajan pidentymistä, epänormaaleja elektrolyyttitasoja, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiaa ja sydämen johtumishäiriöitä sekä potilaat, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka aiheuttavat QT-ajan pidentymistä tai epänormaaleja elektrolyyttitasoja. Hypokalemia ja hypomagnesemia pitää korjata ennen 5-HT₃-antagonistien antoa.

Yhteisvaikutukset serotonergisten lääkkeiden kanssa

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu, kun 5-HT₃-antagonisteja on käytetty joko yksin tai yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa [mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)]. Potilaiden asianmukaista monitorointia serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Muuta

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden; sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Solunsalpaajalääkeaineet

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

Metoklopramidi

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

CYP2D6-indusorit ja -inhibiittorit

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

Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu 5-HT₃ -antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (ml. SSRI ja SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen.

Muut lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja palonosetronin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska palonosetroni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Seuraavassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä jokaisessa esiintyvyyssryhmässä.

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

* Käsitti seuraavaa: polttava tunne, kovettuma, epämukava tunne ja kipu.

Pediatriset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5HT₃).
ATC-koodi: A04AA05

Vaikutusmekanismi

Palonosetroni on 5HT₃-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sisplatiinia $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, karboplatiinia, siklofosfamidia $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ ja doksorubisiinia $> 25 \text{ mg/m}^2$, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg (puoliintumisaika 4 tuntia) tai dolasetroniin 100 mg (puoliintumisaika 7,3 tuntia), jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä ilman deksametasonia. Randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa kaikkiaan 66 potilasta sai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa sisältäen sisplatiinia $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, siklofosfamidia $> 1500 \text{ mg/m}^2$ ja dakarbatsiinia, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg, jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä. Deksametasonia annettiin 67 %:lle potilaista profylaktisesti ennen solunsalpaajahoitoa.

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

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

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

Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

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

^a ITT-kohortti

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

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin.

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

^a ITT-kohortti

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

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

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

^a ITT-kohortti

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

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$.

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

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

Pediatriset potilaat

Kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

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

Palonosetronin teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonosetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatriasta potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta 16,9 vuoteen ja jotka saivat keskivaikeaa (69,2 %) tai vaikeaa oksentelua aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa (30,8 %), saivat 10 mcg/kg palonosetronia (enintään 0,75 mg), 20 mcg/kg palonosetronia (enintään 1,5 mg) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 mg) 30 minuuttia ennen oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoidoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin oksentelua aiheuttaviin solunsalpaajahoitoihin kuuluivat doksorubisiini, syklofosfamidi (< 1500 mg/m²), ifosfamidi, sispaltiini, daktinomysiini, karboplatiini ja daunorubisiini. Kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia, annettiin liitännäishoitona 55 %:lle potilaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste ensimmäisen solunsalpaajakson akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäilyn ja apulääkityksen puuttumisena solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeisinä 24 tuntina. Tehon arviointi perustui laskimonsisäisen palonosetronin vertailukelpoisuuden osoittamiseen laskimonsisäiseen ondansetroniin verrattuna. Vertailukelpoisuus kriteerit täyttyivät, jos laskimonsisäisen palonosetronin täydellisen vasteen 97,5 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä laskimonsisäisellä ondansetronilla oli suurempi kuin -15 %.

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

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

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

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

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

Tietoa käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Palonosetroni eliminoituu kahta reittiä: noin 40 % eliminoituu munuaisten kautta ja noin 50 % metaboloituu muodostaen kaksi päämetaboliittia, joiden 5HT₃-receptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* –metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 –isoentsyymit osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi toisistaan huonosti ja laajasti CYP2D6 –substraatteja metaboloivien välillä. Palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P540 – isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

	Pediatriset syöpäpotilaat ^a				Aikuiset syöpäpotilaat ^b	
	< 2 v	2 - < 6 v	6 - < 12 v	12 - < 17 v	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , h·mcg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , h	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N = 6	N = 14	N = 13	N = 19	N = 6	N = 5
Puhdistuma ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Jakautumistilavuus ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Geometrisen keskiarvo (CV) paitsi T_{1/2}, joka on mediaani.

^b Aritmeettinen keskiarvo (SD).

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

^d Pediatrisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V_{ss} (vakaa tila) ja aikuisille syöpäpotilaille V_z (eliminaatio).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käytettävä heti injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Lääkevalmisteen säilytys pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ainoastaan kertakäyttöön, hävitä käyttämätön liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/16/1104/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 toukokuu 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos
palonosetroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 x 5 ml:n injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon
Ainoastaan kertakäyttöön

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1104/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLO
--

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

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos
palonosetroni

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

250 mcg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Palonosetron Accord 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos palonosetroni

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Palonosetron Accord on ja mihin sitä käytetään

Palonosetron Accord sisältää vaikuttavana aineena palonosetronia. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä serotoniiniantagonistit (5HT₃).

Palonosetron Accordia käytetään syövän solunsalpaajahoidon yhteydessä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuisille, nuorille ja yli 1 kuukauden ikäisillä lapsille.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä serotoniiniksi kutsutun kemikaalin toimintaa. Serotoniini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

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

Älä käytä Palonosetron Accordia

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

Sinulle ei anneta Palonosetron Accordia, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Palonosetron Accordia, jos

- sinulla on äkillinen suolitukos tai sinulla on aiemmin toistuvasti ollut ummetusta.
- sinulla tai suvussasi on aikaisemmin esiintynyt sydänvaivoja, kuten muutoksia sydämen sykkeessä (QT-ajan pidentymistä).
- tiettyjen suolojen kuten kaliumin tai magnesiumin pitoisuus veressäsi on poikkeava, eikä sitä ole hoidettu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Palonosetron Accordia.

Muut lääkevalmisteet ja Palonosetron Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro heille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

:

- SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami, essitalopraami.
- SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät), kuten venlafaksiini, duloksetiini (saattavat johtaa serotoniinioireyhtymän kehittymiseen; käytettävä varoen).

Lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa sydämen sykkeeseen

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät mitä tahansa sydämen sykkeeseen vaikuttavia lääkkeitä, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Palonosetron Accordin kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- lääkkeet, joita käytetään sydänvaivojen hoitoon, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini
- lääkkeet, joita käytetään infektioiden hoitoon, kuten moksifloksasiini, erytromysiini
- lääkkeet, joita käytetään vakavien mielenterveyshäiriöiden hoitoon, kuten haloperidoli, klooripromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini
- domperidoni, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Palonosetron Accordia, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Palonosetron Accordin kanssa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, lääkärisi ei anna sinulle Palonosetron Accordia ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä voiko Palonosetron Accord vahingoittaa syntymätöntä lasta..

Kysy lääkäriltäsi tai sairaanhoitajaltasi neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Palonosetron Accord rintamaitoon.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua saattaa huimata tai väsyttää tämän lääkkeen antamisen jälkeen. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Palonosetron Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopullon kohden eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Palonosetron Accordia annetaan

Palonosetron Accordin antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Lääke annetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Aikuiset

Palonosetron Accordin suositusannos on 250 mikrogrammaa. Se annetaan nopeana injektiona (bolusinjektio) laskimoon.

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)

Lääkäri määrittää oikean annoksen kehonpainon perusteella. Enimmäisannos on 1500 mikrogrammaa. Palonosetron Accord annetaan tiputuksena (hitaana infuusiona laskimoon).

Aloxia ei suositella annettavaksi solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei sinulle ole tarkoitus antaa toista solunsalpaajahoidojaksoa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- allerginen reaktio – merkkejä voivat olla huulten, kasvojen, kielen tai nielun turvotus, hengitysvaikeudet tai tajunnan menetys sekä kutiava, paukamainen ihottuma (nokkosrokko). Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen; sitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta.
- Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Aikuiset

Yleiset

Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- päänsärky
- heitehuimaus
- ummetus, ripuli.

Melko harvinaiset

Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- laskimoiden värimuutos ja suurentuminen
- epätavallinen hyväntuulisuus tai ahdistuneisuus
- uneliaisuus tai nukkumisvaikeudet
- ruokahalun vähentyminen tai puute
- heikkous, väsymys, kuume tai flunssan kaltaiset oireet
- tunnottomuus, polttava, pistävä tai kutiava tunne iholla
- kutiava ihottuma
- näön heikkeneminen tai silmän ärtyneisyys
- matkapahoinvointi
- korvan soiminen
- nikotus, ilmavaivat, suun kuivuminen tai ruoansulatusvaivat
- vatsakipu
- virtsaamisvaikeudet
- nivelkipu

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka näkyvät tutkimuksissa: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- korkea tai matala verenpaine
- epänormaali sydämen lyöntitiheys tai veren sydämeen virtauksen puute
- veren kaliumin epänormaalit korkeat tai matalat tasot
- verensokerin korkeat tasot tai sokeria virtsassa
- veren kalsiumin matalat tasot
- veren pigmenttibilirubiinin korkeat tasot
- tiettyjen maksaentsyymien korkeat tasot
- elektrokardiogrammissa esiintyvät poikkeamat (pidentynyt QT-aika).

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta

- Polttava tunne, kipu tai punoitus injektiokohdassa.

Lapset ja nuoret

Yleiset

Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- päänsärky.

Melko harvinaiset

Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

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

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Palonosetron Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Vain kertakäyttöön. Hävitä kaikki käyttämätön liuos.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Palonosetron Accord sisältää

- Vaikuttava aine on palonosetroni (hydrokloridina).
Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia. Yksi 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia.
- Muut aineet ovat mannitoli, dinatriumedetaatti, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi (pH:n säätöön), väkevä suolahappo (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (Ks. kohta 2 Palonosetron Accord sisältää natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Pakkauskoko: yksi injektiopullo

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistajat

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Halutessasi lisätietoja tästä lääkevalmisteesta, ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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