

Lijek koji više nije odobren

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Palonosetron Hospira 250 mikrograma otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Palonosetron Hospira je u odraslih indiciran za:

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Odrasli

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

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

Starije osobe

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Ne postoje podaci o bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

Međutim, kao i za druge antagoniste 5-HT₃, potreban je oprez pri primjeni palonosetrona u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala ili je vjerojatno da će se ono u njih pojaviti. To uključuje bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, nepravilnostima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili nepravilnosti elektrolita. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ukloniti prije primjene antagonista 5-HT₃.

Bilo je izvješća o razvoju serotoninetskog sindroma uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninском sindromu.

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Kemoterapeutici

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

Metoklopramid

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

Induktori i inhibitori CYP2D6

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

Kortikosteroidi

Palonosetron se sigurno primjenjivao s kortikosteroidima.

Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičnih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Drugi lijekovi

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema podataka o učinku palonosetrona na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje česte nuspojave ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetke nuspojave ^o ($< 1/10\,000$)
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije i šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkalijemija, metabolički poremećaji, hipokaleijemija, hipokalijemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, euforično raspoloženje	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Vrtoglavica	Somnolencija, nesanica, parestezija, hypersomnija, periferna osjetilna neuropatija	
Poremećaji oka		Nadraženost očiju, ambliopija	
Poremećaji uha i labirinta		Bolest kretanja, tinitus	
Srčani poremećaji		Tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija, diskoloracija vena, distenzija vena	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Štucanje	
Poremećaji	Zatvor Proljev	Dispepsija, bol u donjem dijelu trbuha, bol u	

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave (≥1/100 i <1/10)	Manje česte nuspojave (≥1/1000 i <1/100)	Vrlo rijetke nuspojave° (<1/10 000)
probavnog sustava		gornjem dijelu trbuha, suha usta, flatulencija	
Poremećaji jetre i žuči		Hiperbilirubinemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis, pruritički osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna retencija, glikozurija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, pireksija, umor, osjećaj vrućine, simptomi slični gripi	Reakcija na mjestu uboda*
Pretrage		Povišene transaminaze, produljen QT elektrokardiograma	

° Na temelju iskustva nakon puštanja lijeka u promet

*Uključuje sljedeće: žarenje, induracija, nelagoda i bol

Pedijatrijska populacija

402 bolesnika su primila jednu dozu palonosetrona (3, 10 ili 20 mcg/kg) tijekom pedijatrijskih kliničkih ispitivanja radi sprječavanja mučnine i povraćanja povezanih s umjerenom ili visokom emetogenom kemoterapijom. Sljedeće nuspojave su prijavljene kao česte i manje česte tijekom primjene palonosetrona, nije bilo prijavljenih s učestalošću >1%.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

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

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i sredstva protiv mučnine, antagonisti serotonina (5HT₃).
ATK oznaka: A04AA05.

Palonosetron je selektivni antagonist visokog afiniteta za 5HT₃ receptor.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na ukupno 1132 bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, ciklofosfamid ≤ 1500 mg/m² i doksorubicin > 25 mg/m², uspoređivan je palonosetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondansetronom 32 mg (poluvijek 4 sata) ili dolasetronom 400 mg (poluvijek 7,3 sata) primijenjeno intravenski na dan 1, bez deksametazona.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na ukupno 667 bolesnika na visoko emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≥ 60 mg/m², ciklofosfamid > 1500 mg/m² i dakarbazin, uspoređivan je palonosetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondansetronom 32 mg primijenjeno intravenski na dan 1. Prije kemoterapije, u 67% bolesnika profilaktički je primijenjen deksametazon.

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

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

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

Tablica 1: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na ondansetron

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

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između palonosetrona i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 2: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na dolasetron

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

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između palonosetrona i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 3: Postotak bolesnika^a s odgovorom prema skupinama liječenja i fazi u ispitivanju visoko emetogene kemoterapije u odnosu na ondansetron

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

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između palonosetrona i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

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

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

Pedijatrijska populacija

Sprječavanje kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV):

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

Djelotvornost palonosetrona u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti u kojemu se jedna intravenska infuzija palonosetrona uspoređivala s intravenskim režimom ondansetrona. Ukupno 493 pedijatrijska bolesnika u dobi od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umjereno (69,2%) ili visoko emetogenu kemoterapiju (30,8%), liječena su palonosetronom u dozi od 10 µg/kg (najviše 0,75 mg), palonosetronom u dozi od 20 µg/kg (najviše 1,5 mg) ili ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta prije početka emetogene kemoterapije u 1. ciklusu. Većina bolesnika u svim terapijskim skupinama prethodno je primala kemoterapiju (78,5%). Primijenjene emetogene kemoterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin i daunorubicin. Uz kemoterapiju u 55% bolesnika primijenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod djelotvornosti bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa kemoterapije, definiran kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog lijeka u prva 24 sata nakon početka kemoterapije. Djelotvornost se temeljila na dokazivanju neinferiornosti intravenski primijenjenog palonosetrona u usporedbi s intravenskim ondansetronom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5%, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonosetron minus intravenski ondansetron, bila veća od -15%. U skupinama koje su primale palonosetron 10 µg/kg i 20 µg/kg te u skupini koja je primala ondansetron, udio bolesnika s potpunim odgovorom CR_{0-24h} bio je 54,2%, 59,4% i 58,6%. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5% (Mantel-Haenszelov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR_{0-24h} između palonosetrona u dozi od 20 µg/kg i ondansetrona iznosio [-11,7%, 12,4%], doza palonosetrona od 20 µg/kg dokazala je neinferiornost prema ondansetronu.

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

Sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV)

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

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

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Palonosetron se izlučuje dvojnim putem; oko 40% uklanja se bubregom a približno 50% metaboliziranog lijeka tvori dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1% djelovanja palonosetrona kao antagonista $5HT_3$ receptora. Metabolička *in vitro* ispitivanja pokazala su da je u metabolizam palonosetrona uključen enzim CYP2D6, a u manjoj mjeri izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2. Međutim, klinički farmakokinetički parametri između sporih i brzih metabolizatora supstrata CYP2D6 nisu značajno različiti. Palonosetron ne inhibira i ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

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

Spol

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

	Pedijatrijski bolesnici s karcinomom ^a				Odrasli bolesnici s karcinomom ^b	
	< 2 god	2 do < 6 god	6 do < 12 god	12 do < 17 god	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , sati	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N = 6	N = 14	N = 13	N = 19	N = 6	N = 5
Klirens ^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)
Volumen distribucije ^{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 Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za t_{1/2} koji je medijan vrijednosti.

^b Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

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

^d Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) naveden je za pedijatrijske bolesnike s karcinomom, a konačni volumen distribucije (V_z) za odrasle bolesnike s karcinomom.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Dinatrijev edetat
Natrijev citrat
Citratna kiselina hidrat
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tip I sa gumeim čepom od klorbutila i aluminijskom kapicom.
Dostupan je u pakiranju od 1 bočice koja sadrži 5 ml otopine.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Samo za jednokratnu uporabu, neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1100/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. travnja 2016.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
SL6 6RJ
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Palonosetron Hospira 250 mikrograma otopina za injekciju
Palonosetron (u obliku palonosetronklorida)

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citratnu kiselinu hidrat, vodu za injekcije, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
U venu.
Samo za jednokratnu uporabu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

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

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1100/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Braillovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Palonosetron Hospira 250 mikrograma otopina za injekciju
palonosetron
i.v. uporaba

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Palonosetron Hospira 250 mikrograma otopina za injekciju palonosetron

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Palonosetron Hospira i za što se koristi

Palonosetron Hospira pripada skupini lijekova poznatih kao antagonisti serotonina (5HT₃).

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Palonosetron Hospira

Nemojte primjenjivati Palonosetron Hospira :

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Palonosetron Hospira

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

Ne preporučuje se primjenjivati Palonosetron Hospira u dane nakon kemoterapije, osim ako primате sljedeći ciklus kemoterapije.

Drugi lijekovi i Palonosetron Hospira

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

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

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo ovaj lijek.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Važne informacije o pomoćnim tvarima u lijeku Palonosetron Hospira

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

3. Kako primjenjivati Palonosetron Hospira

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

Odrasli

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

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

Liječnik će odrediti dozu ovisno o tjelesnoj težini, ali najveća doza je 1500 mikrograma. Palonosetron Hospira će biti primijenjen u obliku spore infuzije u venu.

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

4. Moguće nuspojave

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

Moguće nuspojave i njihove učestalosti navedene su niže:

Odrasli

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- zatvor stolice
- proljev.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

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

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

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

Djeca i adolescenti:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Palonosetron Hospira

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Samo za jednokratnu uporabu, svu neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Palonosetron Hospira sadrži

- Djelatna tvar je palonosetron (u obliku palonosetronklorida). Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonosetrona. Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonosetrona.
- Pomoćne tvari su manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

Kako Palonosetron Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Palonosetron Hospira otopina za injekciju bistra je bezbojna otopina, a dostupna je u pakiranju od jedne bočice stakla tip I sa silikoniziranim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskom kapicom, te sadrži 5 ml otopine. Jedna bočica sadrži jednu dozu.

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

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

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

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec/GGGG.

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

Lijek koji više nije odobren