I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palonosetron Accord 250 mikrogramu šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma ml satur 50 mikrogramus palonosetrona (palonosetron) hidrohlorīda veidā.
Katrā 5 ml šķīduma flakonā ir 250 mikrogrami palonosetrona (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām
Dzidrs, bezkrāsains šķīdums, praktiski bez svešām daļiņām, pH 3,0 līdz 3,9, osmolaritāte 260-320 mOsm/l

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Palonosetron Accord ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- akūtas sliktas dūšas un vemšanas, ko rada stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai;
- sliktas dūšas un vemšanas, ko rada vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai.

Palonosetron Accord ir paredzēts lietošanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 mēneša un vecākiem:

- akūtas sliktas dūšas un vemšanas, ko rada stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai, un sliktas dūšas un vemšanas, ko rada vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Palonosetron Accord ir jālieto tikai pirms ķīmijterapijas. Zāles jāievada veselības aprūpes speciālistam atbilstošā medicīniskā uzraudzībā.

<u>Devas</u>

Pieaugušie

250 mikrogramus palonosetrona lieto kā vienreizēju intravenozu *bolus* injekciju, apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas uzsākšanas. Palonosetron Accord jāinjicē 30 sekundēs.

Palonosetrona efektivitāti sliktas dūšas un vemšanas , ko rada vidēji un stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai var palielināt pirms ķīmijterapijas papildus lietojot kortikosteroīdus.

Gados vecāka populācija

Gados vecākiem cilvēkiem devu nav nepieciešams pielāgot.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nav pieejami dati par pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hemodialīzi.

Pediatriskā populācija

Bērni un pusaudži (vecumā no 1 mēneša līdz 17 gadiem):
20 mikrogramus/kg (maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 1500 mikrogramus) palonosetrona lieto kā vienreizēju 15 minūtēs ievadāmu intravenozu infūziju, ko sāk apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

Palonosetrona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 mēnesim, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Dati par palonosetrona lietošanu sliktas dūšas un vemšanas novēršanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem ir ierobežoti.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

QT intervāla pagarināšanās

Pie visām pārbaudītajām devām, palonosetrons neizraisīja klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos. Ir veikts īpašs, sīki izstrādāts pētījums par palonosetrona iedarbību uz veselu brīvprātīgo QT/QTc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kaut gan, tāpat kā ar citiem 5-HT_3 antagonistiem, piesardzība jāievēro, palonosetronu lietojot pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos vai tā iespējamu attīstību. Šie nosacījumi attiecas uz pacientiem, kuriem pašiem vai ģimenes anamnēzē bijusi QT intervāla pagarināšanās, elektrolītu novirzes no normas, sastrēguma sirds mazspēja, bradiaritmijas, vadīšanas traucējumi, kā arī uz pacientiem, kuri lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kas izraisa QT pagarināšanos vai elektrolītu novirzes no normas. Hipokaliēmija un hipomagnēmija jākoriģē pirms 5-HT_3 antagonistu lietošanas.

Mijiedarbība ar serotonīnerģiskām zālēm

Pēc vienu pašu 5-HT_3 antagonistu lietošanas vai pēc to lietošanas kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm (tostarp selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un serotonīna noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)) ziņots par serotonīna sindromu. Atbilstoši ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nerodas serotonīna sindromam līdzīgi simptomi.

Cita

Tā kā palonosetrons var pagarināt resnās zarnas tranzīta laiku, pacienti, kuriem agrāk ir bijis aizcietējums vai subakūtas zarnu obstrukcijas simptomi, pēc zāļu lietošanas ir jānovēro. Lietojot palonosetronu devā 750 mikrogrami, ir ziņots par diviem gadījumiem, kad radies aizcietējums ar fekāliju sablīvēšanos, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija.

Palonosetron Accord nevajadzētu lietot, lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu pēc ķīmijterapijas, ja vien tas nav saistīts ar jaunas zāļu devas ievadīšanu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Palonosetronu galvenokārt metabolizē CYP2D6, kā arī nedaudz izoenzīmi CYP3A4 un CYP1A2. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmu pie klīniski atbilstošām koncentrācijām.

Ķīmijterapijas līdzekļi

Preklīniskos pētījumos palonosetrons neinhibēja piecu pārbaudīto līdzekļu antitumorozo darbību (cisplatīns, ciklofosfamīds, citarabīns, doksorubicīns un mitomicīns C).

Metoklopramīds

Klīniskajā pētījumā netika novērota būtiska farmakokinētiska mijiedarbība starp vienreizēju intravenozu palonosetrona devu un perorālu metoklopramīdu, kas ir CYP2D6 inhibitors, līdzsvara koncentrācijā.

CYP2D6 inducētāji un inhibitori

Populācijas farmakokinētiskā pētījumā netika novērota būtiska ietekme uz palonosetrona klīrensu, to lietojot kopā ar CYP2D6 inducētājiem (deksametazonu un rifampicīnu) un inhibitoriem (t.sk. amiodaronu, celekoksibu, hlorpromazīnu, cimetidīnu, doksorubicīnu, fluoksetīnu, haloperidolu, paroksetīnu, hinidīnu, ranitidīnu, ritonavīru, sertralīnu vai terbinafīnu).

Kortikosteroīdi

Palonosetronu var droši lietot kopā ar kortikosteroīdiem.

Serotonīnerģiskas zāles (piemēram, SSAI un SNAI)

Pēc 5-HT_3 antagonistu un citu serotonīnerģisku zāļu (tostarp SSAI un SNAI) lietošanas vienlaikus ziņots par serotonīna sindromu.

Citas zāles

Palonosetrons ir droši lietots kopā ar analgētiskiem, antiemētiskiem/sliktu dūšu mazinošiem, kā arī spazmolītiskiem un antiholīnerģiskiem līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par palonosetrona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pieejami tikai daļēji dati attiecībā uz pārnesi caur placentu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palonosetrona lietošanas ietekme uz sievietēm grūtniecības periodā nav pētīta. Līdz ar to palonosetronu grūtniecēm lietot nevajadzētu, ja vien ārsts to neuzskata par nepieciešamu.

Barošana ar krūti

Tā kā nav datu par palonosetrona izdalīšanos krūts pienā, terapijas laikā barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Datu par palonosetrona ietekmi uz auglību nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā palonosetrons var izraisīt reiboni, miegainību vai nogurumu, pacientiem jābūt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, lietojot 250 mikrogramu devu (kopā 633 pacientiem), visbiežāk novērotās blakusparādības, kas, iespējams, ir saistītas ar palonosetrona lietošanu, bija galvassāpes (9 %) un aizcietējums (5 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības (NB), kas, iespējams, ir saistītas ar palonosetrona lietošanu. Tās tika klasificētas kā biežas (≥1/100 līdz <1/10) vai retākas (≥1/1000 līdz <1/100). Ļoti retas (<1/10 000) nevēlamas blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas periodā.
Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības tālāk ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Biežas NB (≥1/100 līdz <1/10)	Retākas NB (≥1/1000 līdz <1/100)	Ļoti retas NB° (<1/10 000)
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, anafilakse, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas un šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperkaliēmija, metabolisma traucējumi, hipokalciēmija, hipokaliēmija, anoreksija, hiperglikēmija, samazināta apetīte	
Psihiskie traucējumi		Nemiers, eiforisks noskaņojums	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis	Miegainība, bezmiegs, parestēzija, pārlieku izteikta miegainība, perifēra sensora neiropātija	
Acu bojājumi		Acu iekaisums, ambliopija	
Ausu un labirinta bojājumi		Slikta dūša pie kustībām, džinkstēšana ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija, bradikardija, ekstrasistoles, miokarda išēmija, sinusa tahikardija, sinusa aritmija, supraventrikulāras ekstrasistoles	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hipertensija, vēnu krāsas maiņa, vēnu pietūkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Žagas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums, caureja	Dispepsija, vēdera sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, sausa mute, meteorisms	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubīnēmija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alerģisks dermatīts, niezoši izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture, glikozūrija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija, drudzis, nogurums, karstuma sajūta, gripai līdzīga slimība	Reakcija injekcijas vietā*
Izmeklējumi		Paaugstinātas transamināzes, elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls.	

* Ietver šādas reakcijas: dedzināšana, sacietējumi, diskomforts un sāpes.

Pediatriskā populācija

Pediatrijas klīniskajos pētījumos par sliktas dūšas un vemšanas novēršanu, ko rada vidēji vai stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, 402 pacienti saņēma vienu palonosetrona devu (3, 10 vai 20 mikrogramus/kg). Tabulā norādītas bieži vai retāk novērotas nevēlamās blakusparādības, par ko saņemti ziņojumi pēc palonosetrona lietošanas; ne par vienu nav ziņots, ka biežums būtu >1 %.

Orgānu sistēmu klase	**Biežas NB (≥1/100 līdz <1/10)**	**Retākas NB (≥1/1000 līdz <1/100)**
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, diskinēzija
Sirds funkcijas traucējumi		QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, vadīšanas traucējumi, sinusa tahikardija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, elpas trūkums, asiņošana no deguna
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alerģisks dermatīts, nieze, ādas slimība, nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis, sāpes infūzijas vietā, reakcija infūzijas vietā, sāpes

Nevēlamās blakusparādības tika novērtētas pediatriskajiem pacientiem, kas palonosetronu saņēma ne vairāk kā pirms 4 ķīmijterapijas cikliem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.
Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem tika lietotas devas līdz pat 6 mg. Vislielākās devas grupā tika novērots līdzīgs blakusparādību biežums salīdzinājumā ar citām devu grupām, un netika novērota no devas atkarīga ietekme. Pārdozēšana ar palonosetronu ir maz iespējama, bet tās gadījumā būtu nepieciešama uzturoša terapija. Pētījumi ar dialīzes pielietošanu nav veikti, taču plašās izplatības dēļ maz ticams, ka dialīze būs efektīva ārstēšanas metode palonosetrona pārdozēšanas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem klīniskajos pētījumos bērniem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, serotonīna ($5HT_3$) antagonisti. ATĶ kods: A04AA05

Darbības mehānisms

Palonosetrons ir selektīvs augstas afinitātes $5HT_3$ receptoru antagonists.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos randomizētos, dubultaklos pētījumos, kuros kopā piedalījās 1132 pacienti, kuri saņēma vidēji emetogēnu ķīmijterapiju, kas iekļāva cisplatīnu ≤50 mg/m^2, karboplatīnu, ciklofosfamīdu ≤1500 mg/m^2 un doksorubicīnu >25 mg/m^2, tika salīdzināti 250 mikrogrami un 750 mikrogrami palonosetrona ar 32 mg ondansetrona (pusperiods 4 stundas) vai 100 mg dolasetrona (pusperiods 7,3 stundas), lietojot intravenozi 1. dienā, bez deksametazona.

Randomizētā, dubultaklā pētījumā, kurā kopā piedalījās 667 pacienti, kuri saņēma stipri emetogēnu ķīmijterapiju, kas iekļāva cisplatīnu ≥60 mg/m^2, ciklofosfamīdu >1500 mg/m^2 un dakarbazīnu, tika salīdzināti 250 mikrogrami un 750 mikrogrami palonosetrona ar 32 mg ondansetrona, lietojot intravenozi 1. dienā. Deksametazons tika ievadīts profilaktiski pirms ķīmijterapijas 67 % pacientu.

Galvenais pētījumu mērķis nebija paredzēts, lai izvērtētu palonosetrona efektivitāti aizkavētas sliktas dūšas vai vemšanas gadījumā. Antiemētiskā iedarbība tika novērota laikā no 0–24 stundām, 24-120 stundām un 0–120 stundām. Rezultāti, kas iegūti pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju un stipri emetogēnu ķīmijterapiju, ir apkopoti tabulās tālākā tekstā.

Palonosetrons bija līdzvērtīgs, pretstatot salīdzināmajām zālēm akūtajā vemšanas fāzē, lietojot gan vidēji, gan stipri emetogēnu terapiju.

Lai arī kontrolētos klīniskos pētījumos netika uzskatāmi parādīta salīdzinoša palonosetrona efektivitāte daudzkārtējos ciklos, trijos 3. fāzes pētījumos iesaistītie 875 pacienti turpināja dalību atklātos pētījumos par drošumu, un tika ārstēti ar 750 mikrogramiem palonosetrona līdz 9 papildu ķīmijterapijas cikliem. Vispārējais drošums saglabājās visos ciklos.

1. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ondansetronu[a].

	Palonosetrons 250 mikrogrami (n = 189)	Ondansetrons 32 miligrami (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)				**97,5 % TI[b]**
0–24 stundas	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 stundas	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 stundas	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)				**p-vērtība[c]**
0–24 stundas	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 stundas	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 stundas	63,0	44,9	18,1	0,001
Bez sliktas dūšas (Likerta skala)				**p-vērtība[c]**
0–24 stundas	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 stundas	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 stundas	45,0	36,2	8,8	NS

[a] Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.
[b] Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka palonosetrons ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.
[c] Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis α = 0,05.

2. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar dolasetronu[a].

	Palonosetrons 250 mikrogrami (n = 185)	Dolasetrons 100 miligrami (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)				**97,5 % TI[b]**
0–24 stundas	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 stundas	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 stundas	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)				**p-vērtība [c]**
0–24 stundas	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 stundas	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 stundas	41,8	30,9	10,9	0,027
Bez sliktas dūšas (Likerta skala)				**p-vērtība [c]**
0–24 stundas	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 stundas	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 stundas	33,9	22,5	11,4	0,014

[a] Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.
[b] Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka palonosetrons ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.
[c] Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis $\alpha = 0,05$.

3. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par stipri emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ondansetronu[a].

	Palonosetrons 250 mikrogrami (n = 223)	Ondansetrons 32 miligrami (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)				**97,5 % TI[b]**
0–24 stundas	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 stundas	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 stundas	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)				**p-vērtība[c]**
0–24 stundas	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 stundas	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 stundas	37,7	29,0	8,7	NS
Bez sliktas dūšas (Likerta skala)				**p-vērtība[c]**
0–24 stundas	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 stundas	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 stundas	33,6	32,1	1,5	NS

[a] Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.
[b] Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka palonosetrons ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.
[c] Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis α = 0,05.

Ķīmijterapijas radītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanas (*chemotherapy induced nausea and vomiting* - CINV) klīniskajos pētījumos palonosetrona ietekme uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu un elektrokardiogrammas (EKG) parametriem, ieskaitot QTc, bija salīdzināma ar odansetrona un dolasetrona iedarbību. Neklīniskajos pētījumos noskaidrojās, ka palonosetrons spēj bloķēt kambaru depolarizācijā un repolarizācijā iesaistītos jonu kanālus, kā arī pagarināt darbības potenciālu.

Palonosetrona iedarbība uz QTc intervālu tika vērtēta dubultaklā randomizētā paralēlā placebo un pozitīvi (moksifloksacīns) kontrolētā pētījumā, kurā tika iesaistīti gan pieauguši vīrieši, gan sievietes. Pētījuma mērķis bija novērtēt vienreizēji intravenozi ievadītas 0,25, 0,75 vai 2,25 mg palonosetrona devas ietekmi uz 221 veselu indivīdu EKG. Pētījuma gaitā tika konstatēts, ka devas līdz 2,25 mg QT/QTc intervālu garumu, kā arī citus EKG intervālus neietekmē. Klīniski nozīmīgas sirdsdarbības ātruma, atrioventrikulārās (AV) pārvades un sirds repolarizācijas pārmaiņas netika konstatētas.

Pediatriskā populācija

Ķīmijterapijas radītas sliktas dūšas un vemšanas novēršana (CINV)
Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 3 mikrogramus/kg vai 10 mikrogramus/kg devu, tika pētīta pirmajā klīniskajā pētījumā 72 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (12 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (31 pacients) un vecumā no 12 līdz 17 gadiem (29 pacienti), kuri saņēma stipri vai vidēji emetogēnu ķīmijterapiju. Drošuma problēmas neradās nevienā no devu līmeņiem. Galvenais efektivitātes mainīgais parametrs bija pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju (PR, definēta kā vemšanas epizožu neesamība, nelietojot zāles vemšanas kupēšanai) 24 stundas pēc ķīmijterapijas līdzekļa ievadīšanas sākuma.
10 mikrogramus/kg palonosetrona devas efektivitāte, salīdzinot ar 3 mikrogramus/kg devu, bija attiecīgi 54,1 % un 37,1 %.

Palonosetrona efektivitāte ķīmijterapijas radītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanā pediatriskiem vēža pacientiem tika pierādīta otrā centrālā līdzvērtīguma pētījumā, salīdzinot vienu intravenozu palonosetrona infūziju un intravenozi ievadīta ondansetrona režīmu. Kopumā 493 pediatrijas pacienti vecumā no 64 dienām līdz 16,9 gadiem pirms vidēji (69,2 %) līdz stipri emetogēnas ķīmijterapijas (30,8 %) tika ārstēti ar palonosetronu 10 mikrogramus/kg (maksimāli 0,75 mg), palonosetronu 20 mikrogramus/kg (maksimāli 1,5 mg) vai ondansetronu (3 x 0,15 mg/kg, maksimālā kopējā deva 32 mg), ko 1. ciklā ievadīja 30 minūtes pirms emetogēnas ķīmijterapijas sākšanas. Vairākumam pacientu (78,5 %) visās ārstēšanas grupās šis ķīmijterapijas kurss nebija pirmais. Ievadītās emetogēnās ķīmijterapijas veidi bija šādi: doksorubicīns, ciklofosfamīds (<1500 mg/m^2), ifosfamīds, cisplatīns, daktinomicīns, karboplatīns un daunorubicīns. Papildu kortikosteroīdi, starp tiem arī deksametazons, kopā ar ķīmijterapiju tika ievadīti 55 % pacientu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; definēta kā reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez glābējzāļu lietošanas pirmajās 24 stundās pēc ķīmijterapijas sākšanas) pirmā ķīmijterapijas cikla akūtajā fāzē. Efektivitāti pamatoja pierādītais intravenozi ievadīta palonosetrona līdzvērtīgums, salīdzinot ar intravenozi ievadītu ondansetronu. Līdzvērtīguma kritēriji tika sasniegti tad, ja 97,5 % ticamības intervāla zemākā robeža atšķirībai intravenozi ievadīta palonosetrona pilnas atbildes reakcijas rādītājā mīnus intravenozi ievadīta ondansetrona rādītājā bija lielāka par –15 %. Palonosetrona 10 mikrogramus/kg, palonosetrona 20 mikrogramus/kg un ondansetrona grupās pacientu proporcija ar $CR_{0\text{-}24h}$ bija 54,2 %, 59,4 % un 58,6 %. Tā kā 97,5 % ticamības intervāls (slāņiem pielāgots *Mantel-Haenszel* tests) par atšķirību $CR_{0\text{-}24h}$ rādītājā starp palonosetronu 20 mikrogramus/kg un ondansetronu bija [–11,7 %, 12,4 %], tad tika pierādīts 20 mikrogramus/kg palonosetrona devas un ondansetrona līdzvērtīgums.

Tā kā šajā pētījumā pierādīja, ka pediatrijas pacientiem, lai novērstu ķīmijterapijas radītu sliktu dūšu un vemšanu, vajadzīga lielāka palonosetrona deva nekā pieaugušajiem, drošuma profils atbilst pieaugušajiem pierādītajam profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informācija par farmakokinētiku sniegta 5.2. apakšpunktā.

Pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas novēršana
Pediatriskajā populācijā tika veikti divi pētījumi. Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 1 mikrogramus/kg vai 3 mikrogramus/kg devu, tika salīdzināta pirmajā klīniskā pētījumā 150 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (7 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (96 pacienti) un vecumā no 12 līdz 16 gadiem (47 pacienti), kuriem tika veiktas plānveida operācijas. Drošuma problēmas neradās nevienā no terapijas grupām. Pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 0 līdz 72 stundām pēc operācijas vemšanas nebija, būtiski neatšķīrās – neatkarīgi no tā, vai viņi saņēma 1 mikrogramus/kg vai 3 mikrogramus/kg palonosetrona (88 % *vs*. 84 %).

Otrais pētījums pediatriskajā populācijā bija daudzcentru, dubultakls, divkārtslēpts, randomizēts paralēlu grupu aktīvi kontrolēts vienas devas līdzvērtīguma pētījums, kur salīdzināja intravenozi ievadītu palonosetronu (1 mikrogramus/kg, maks. 0,075 mg) un intravenozi ievadītu ondansetronu. Kopumā piedalījās 670 ķirurģiski ārstētu pediatrijas pacientu vecumā no 30 dienām līdz 16,9 gadiem. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs – pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez antiemētisko glābējzāļu lietošanas) pirmajās 24 stundās pēc operācijas tika sasniegts 78,2 % pacientu palonosetrona grupā un 82,7 % pacientu ondansetrona grupā. Ja iepriekš noteiktā līdzvērtīguma robeža ir –10 %, slāņiem pielāgotais *Mantel-Haenszel* statistiskais līdzvērtīguma ticamības intervāls atšķirībai primārajā mērķa kritērijā – pilna atbildes reakcija (CR) – bija [–10,5, 1,7 %], tātad līdzvērtīgums netika pierādīts. Nevienā no ārstēšanas režīmu grupām netika konstatēti jauni aspekti bažām par drošumu.

Informāciju par izmantošanu pediatriskajai populācijai skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas, sākotnēja koncentrācijas samazināšanās plazmā, turpinās ar lēnu izvadīšanu no organisma ar aptuveni 40 stundu ilgu vidējo beigu eliminācijas pusperiodu. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC0-∞), parasti ir proporcionāli devai, tās diapazonā 0,3–90 µg/kg veseliem cilvēkiem un vēža pacientiem.

11 sēklinieku vēža slimniekiem, kuri trīs 0,25 mg lielas palonosetrona devas saņēma intravenozi reizi dienā katru otro dienu, tā koncentrācija plazmā no 1. dienas līdz 5. dienai pieauga vidēji par 42 ± 34 % (± SN). 12 veseliem indivīdiem, kuri 0,25 mg lielu palonosetrona devu saņēma reizi dienā 3 dienas pēc kārtas, tā koncentrācija plazmā no 1. dienas līdz 3. dienai pieauga vidēji par 110 ± 45 % (± SN).

Farmakokinētiskā simulācija ļauj secināt, ka reizi dienā trīs dienas pēc kārtas ievadītā 0,25 mg palonosetrona kopējā iedarbība (AUC0-∞) atbilst intravenozi ievadītai vienai 0,75 mg devai, lai gan vienas devas 0,75 mg C_{max} bija augstāks.

Izkliede

Palonosetrons ieteiktajā devā plaši izplatās organismā ar šķietamo izkliedes tilpumu no 6,9 līdz 7,9 l/kg. Aptuveni 62 % palonosetrona saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Palonosetrons eliminējas pa diviem ceļiem – apmēram 40 % tiek izvadīti caur nierēm un aptuveni 50 % metabolizējas, veidojot divus galvenos metabolītus, kuriem $5HT_3$ receptoru antagonistiskā darbība ir mazāka nekā 1 % no palonosetrona radītās. *In vitro* metabolisma pētījumos pierādījies, ka CYP2D6 un mazākā mērā – CYP3A4 un CYP1A2 izoenzīmi, iesaistās palonosetrona metabolismā. Taču klīniskie farmakokinētikas parametri būtiski neatšķiras vājiem un spēcīgiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem. Klīniski atbilstošās koncentrācijas palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmus.

Eliminācija

Pēc vienas intravenozas 10 mikrogrami/kg [^{14}C]-palonosetrona devas ievadīšanas, aptuveni 80 % devas 144 stundu laikā tika izvadīti ar urīnu, kurā palonosetrons kā neizmainīta aktīvā viela bija apmēram 40 % no ievadītās devas. Pēc vienreizējas intravenozas *bolus* injekcijas veseliem pacientiem kopējais palonosetrona organisma klīrenss bija 173 ± 73 ml/min. un nieru klīrenss – 53 ± 29 ml/min. Zemā kopējā organisma klīrensa un lielā izkliedes tilpuma rezultātā beigu eliminācijas pusperiods no plazmas bija aptuveni 40 stundas. Desmit procentiem pacientu vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija garāks par 100 stundām.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Gados vecāki cilvēki
Vecums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem devu pielāgot nav nepieciešams.

Dzimums
Dzimums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Atkarībā no dzimuma devu pielāgot nav nepieciešams.

Pediatriskā populācija
Farmakokinētikas dati par vienu intravenozi ievadītu palonosetrona devu tika iegūti no pediatrisko vēža pacientu apakškopas (n = 280), kuri saņēma 10 mikrogramus/kg vai 20 mikrogramus/kg. Ja deva no 10 mikrogramus/kg tika palielināta līdz 20 mikrogramus/kg, tika novērots devai proporcionāls pieaugums vidējā AUC rādītājā. Pēc intravenozi ievadītas palonosetrona 20 mikrogramus/kg vienas devas infūzijas dati ziņojumos par koncentrācijas kulmināciju plazmā (C_T) 15 minūšu infūzijas beigās visās vecumgrupās ievērojami atšķīrās, tika novērota tendence, ka pacientiem <6 gadu vecumā tie ir zemāki nekā vecākiem pediatriskās populācijas pacientiem. Vidējais eliminācijas pusperiods vecumgrupās kopumā bija 29,5 stundas un pēc 20 mikrogramus/kg devas ievades svārstījās apmēram no 20 līdz 30 stundām visās vecuma grupās.

Kopējais organisma klīrenss (l/h/kg) pacientiem no 12 līdz 17 gadiem bija līdzīgs kā veseliem pieaugušajiem. Nav skaidri izteiktas atšķirības izkliedes tilpumā, ja rādītāju izsaka l/kg.

4. tabula. Farmakokinētikas parametri pediatriskiem vēža pacientiem pēc 15 minūšu ilgas intravenozas palonosetrona 20 mikrogramus/kg infūzijas un pieaugušiem vēža pacientiem, kas intravenozas bolus injekcijas veidā saņēma palonosetrona devu 3 un 10 µg/kg.

	Pediatriski vēža pacienti[a]				**Pieauguši vēža pacienti[b]**	
	<2 g.	**No 2 līdz <6 g.**	**No 6 līdz <12 g.**	**No 12 līdz <17 g.**	**3,0 µg/kg**	**10 µg/kg**
	N = 3	**N = 5**	**N = 7**	**N = 10**	**N = 6**	**N = 5**
$AUC_{0-\infty}$, h·mikrogramus/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)
$t_{½}$, stundas	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**
Klīrenss[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)
Izkliedes tilpums[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] FK parametri izteikti kā vidējās ģeometriskās vērtības (VK), izņemot eliminācijas pusperiodu $T_{½}$, kam norādītas vidējās vērtības.
[b] FK parametri izteikti kā vidējās aritmētiskās vērtības (SN).
[c] Klīrenss un izkliedes tilpums pediatriskajiem pacientiem pēc pielāgošanas ķermeņa masai tika aprēķināts kombinēti no 10 µg/kg un 20 µg/kg devu grupām. Atšķirīgie devu līmeņi pieaugušajiem norādīti ailes virsrakstā.
[d] Vss (līdzsvara stāvoklis) rādītājs ziņots pediatriskiem vēža pacientiem, bet Vz (eliminācija) rādītājs ziņots pieaugušiem vēža pacientiem.

Nieru darbības traucējumi
Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētikas parametrus. Smagi nieru darbības traucējumi samazina nieru klīrensu, taču šo pacientu un veselo cilvēku kopējais organisma klīrenss ir līdzīgs. Pacientiem ar nieru nepietiekamību devu pielāgot nav nepieciešams. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona kopējo organisma klīrensu salīdzinājumā ar veseliem pacientiem. Kaut palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods un vidējā sistēmiskā iedarbība palielinās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tas neattaisno devas samazināšanu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neklīniskie standartpētījumi norāda, ka palonosetrons, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietots, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar ventrikulāro de- un re-polarizāciju, un pagarināt darbības potenciālo ilgumu.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. No pētījumiem ar dzīvniekiem ir pieejams tikai ierobežots skaits datu attiecībā uz pārnesi caur placentu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palonosetrons nav mutagēns. Lielas palonosetrona devas (katrai devai izraisot vismaz 30 reizes cilvēka terapeitiskās devas un iedarbības ilgumu), lietotas divus gadus katru dienu, palielināja aknu audzēju, endokrīno dziedzeru neoplāzijas (vairogdziedzerī, hipofīzē, aizkuņģa dziedzerī, virsnieru serdē) un ādas audzēju sastopamības biežumu žurkām, bet ne pelēm. Šos procesus izraisošie mehānismi nav pilnībā izprotami, bet tā kā tika izmantotas lielas devas, bet cilvēkiem palonosetrons ir paredzēts vienreizējai ievadīšanai, tad, klīniskai lietošanai iegūtie dati nav uzskatāmi par būtiski nozīmīgiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Dinātrija edetāts
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Sālsskābe, koncentrēta (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.
Pēc flakona atvēršanas tas ir nekavējoties jāizlieto.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml cilindrisks, caurspīdīgs I klases stikla flakons, noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu.
Iepakojumā ir 1 flakons ar 5 ml šķīduma.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1104/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 26. maijs 2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 12. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palonosetron Accord 250 mikrogramu šķīdums injekcijām
palonosetron

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 250 mikrogramus palonosetrona (hidrohlorīda veidā) 5 ml šķīduma (50 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, dinātrija edetāts, nātrija hidroksīds, koncentrēta sālsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 x 5 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Viss neizmantotais šķīdums jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1104/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Palonosetron Accord 250 mikrogramu šķīdums injekcijām
palonosetron

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 mikrogramus/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Palonosetron Accord 250 mikrogramu šķīdums injekcijām
palonosetron

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Palonosetron Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Palonosetron Accord ievadīšanas
3. Kā Jums ievadīs Palonosetron Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Palonosetron Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Palonosetron Accord un kādam nolūkam to lieto

Palonosetron Accord satur aktīvo vielu palonosetronu. Tas ietilpst zāļu grupā, ko pazīst kā serotonīna ($5HT_3$) antagonistus.

Palonosetron Accord lieto pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un bērniem, kas vecāki par vienu mēnesi, vēža ķīmijterapijas izraisīta nelabuma (sliktas dūšas un vemšanas) novēršanai.

Šīs zāles darbojas, bloķējot ķīmiskā savienojuma, ko sauc par serotonīnu, iedarbību, kas var izraisīt sliktu dūšu vai vemšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Palonosetron Accord ievadīšanas

Nelietojiet Palonosetron Accord šādos gadījumos:
- Jums ir alerģija pret palonosetronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Jums netiks ievadīts Palonosetron Accord, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Jums tiek ievadīts Palonosetron Accord konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:
- Jums ir zarnu nosprostojums vai agrāk bijuši atkārtoti aizcietējumi;
- Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, piemēram, izmaiņas sirdsdarbībā (QT intervāla pagarināšanās);
- Jums ir noteiktu minerālvielu, piemēram, kālija un magnija, līdzsvara traucējumi asinīs, kas nav ārstēti.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Palonosetron Accord ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Citas zāles un Palonosetron Accord
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pastāstiet viņiem, ja lietojat tālāk norādītās zāles:

Zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai
Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai, tostarp:

• zāles, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), piemēram, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu, fluvoksamīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu;
• zāles, ko sauc par serotonīna noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI), piemēram, venlafaksīnu, duloksetīnu (var izraisīt serotonīna sindroma attīstīšanos, tāpēc jālieto piesardzīgi).

Zāles, kas var ietekmēt sirdsdarbību
Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles, kas ietekmē sirdsdarbību – tas ir tāpēc, ka, lietojot kopā ar Palonosetron Accord, tās var izraisīt sirdsdarbības traucējumus. Tas iekļauj:
• zāles sirds slimību ārstēšanai, piemēram, amiodarons, nikardipīns, hinidīns
• zāles pret infekcijām, piemēram, moksifloksacīns, eritromicīns
• zāles nopietnu garīgās veselības problēmu ārstēšanai, piemēram, haloperidols, hlorpromazīns, kvetiapīns, tioridazīns
• zāles pret sliktu dūšu un vemšanu, ko sauc par domperidonu.
Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Palonosetron Accord lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu; tas jādara tāpēc, ka šīs zāles, lietojot kopā ar Palonosetron Accord, var izraisīt sirdsdarbības traucējumus

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, ārsts Jums neievadīs Palonosetron Accord, ja vien tas nebūs noteikti nepieciešams. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Palonosetron Accord var kaitēt bērnam.

Pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai Palonosetron Accord nonāk mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Pēc šo zāļu saņemšanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja tā ir noticis, vadīt transportlīdzekļus, izmantot darbarīkus un apkalpot mehānismus nedrīkst.

Palonosetron Accord satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā Jums ievadīs Palonosetron Accord

Palonosetron Accord parasti ievada ārsts vai medmāsa.
- Zāles Jums ievadīs apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas sākuma.

Pieaugušie

- Ieteicamā Palonosetron Accord deva ir 250 mikrogrami.
- To injekcijas veidā ievada vēnā.

Bērni un pusaudži (vecumā no 1 mēneša līdz 17 gadiem)
- Ārsts devu noteiks samērīgi ķermeņa masai.

- Tomēr maksimālā deva ir 1500 mikrogrami.
- Palonosetron Accord ievadīs pilināšanas veidā (lēnas infūzijas veidā vēnā).

Palonosetron Accord nav ieteicams saņemt nākamajās dienās pēc ķīmijterapijas, izņemot gadījumus, ja Jūs saņemsiet vēl vienu ķīmijterapijas ciklu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas..

Šīm zālēm var būt tālāk norādītās blakusparādības.

Būtiskas blakusparādības
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šādām būtiskām blakusparādībām:
- alerģiska reakcija – tās pazīmes var būt šādas: lūpu, sejas, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai kolapss, niezoši, nelīdzeni izsitumi (nātrene). To novēro ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām būtiskajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības
Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

<u>Pieaugušie</u>

<u>Bieži: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10</u>
- galvassāpes;
- reibšanas sajūta,
- aizcietējums, caureja.

<u>Retāk: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100</u>
- vēnu krāsas izmaiņas un vēnu paplašināšanās,
- lielāka laimes sajūta nekā parasti vai trauksmes sajūta,
- miegainība vai miega traucējumi,
- samazināta ēstgriba vai ēstgribas zudums,
- savārgums, nogurums, drudzis vai gripai līdzīgi simptomi,
- ādas nejutīgums, ādas dedzināšanas, durstīšanas vai kņudēšanas sajūta,
- niezoši izsitumi uz ādas,
- redzes traucējumi vai acu kairinājums,
- slikta dūša pie kustībām,
- zvanīšana ausīs,
- žagas, gāzu veidošanās (vēdera uzpūšanās), sausa mute un gremošanas traucējumi,
- sāpes vēderā (kuņģī),
- apgrūtināta urīna izvadīšana (urinēšana),
- sāpes locītavās.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Retākas blakusparādības, kas novērotas izmeklējumos: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100
- augsts vai zems asinsspiediens,
- patoloģisks sirdsdarbības ātrums vai arī nepietiekama sirds apasiņošana,
- patoloģiski augsts vai zems kālija līmenis asinīs,

- paaugstināts cukura līmenis asinīs vai cukurs urīnā,
- pazeminināts kalcija līmenis asinīs,
- augsts žults pigmenta – bilirubīna līmenis asinīs,
- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu līmenis,
- patoloģiskas pārmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarinājums).

Ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000
- dedzināšana, sāpes vai apsārtums injekcijas vietā.

Bērni un jaunieši
Bieži: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10
- galvassāpes.

Retāk: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100
- reibonis,
- saraustītas ķermeņa kustības,
- patoloģisks sirdsdarbības ātrums,
- klepus vai elpas trūkums,
- asiņošana no deguna,
- niezoši izsitumi uz ādas vai nātrene,
- drudzis,
- sāpes infūzijas vietā.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Palonosetron Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona pēc "EXP" un uz kastītes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Palonosetron Accord satur

- Aktīvā viela ir palonosetrons (hidrohlorīda veidā).
  Katrs šķīduma ml satur 50 mikrogramus palonosetrona. Katrs flakons ar 5 ml šķīduma satur 250 mikrogramus palonosetrona.

- Citas sastāvdaļas ir mannīts, dinātrija edetāts, nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), koncentrēta sālsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām. (Skatīt 2. punktu "Palonosetron Accord satur nātriju")

Palonosetron Accord ārējais izskats un iepakojums

Palonosetron Accord šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums 6 ml stikla flakonā, kas ir noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu. Katrā flakonā ir viena deva.

Iepakojuma lielums: viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotāji

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.