

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palonosetron Hospira 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).
Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przeźrysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palonosetron Hospira jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Produkt leczniczy Palonosetron Hospira jest wskazany do stosowania u młodzieży i dzieci w wieku od 1 miesiąca życia w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Palonosetron Hospira należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny pod odpowiednim nadzorem medycznym.

Dawkowanie

Dorośli

Palonosetron w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Palonosetron Hospira powinien być wstrzykiwany przez 30 sekund.

Skuteczność preparatu Palonosetron Hospira w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym przez chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym można zwiększyć dodając kortykosteroid przed rozpoczęciem chemioterapii.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w starszym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca życia do 17 lat):

20 mikrogramów/kg (całkowita dawka maksymalna nie powinna przekraczać 1500 mikrogramów) palonosetronu w pojedynczej, 15 minutowej infuzji dożylniej rozpoczynającej się około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Palonosetron Hospira u dzieci w wieku do 1 miesiąca życia. Nie ma dostępnych danych. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w końcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu leku należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Opisano dwa przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia odstępu QTc. Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc (patrz punkt 5.1).

Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie palonosetronem u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenie przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwyrytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzeń równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów będących antagonistami 5-HT₃ należy wyrównać niedobory wynikające z hipokalemii i hipomagnezemii.

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ang. *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)* oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)*). Zaleca się dokładną obserwację pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zespołu serotoninowego.

Nie należy stosować preparatu Palonosetron Hospira w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega głównie metabolizmowi przez CYP2D6, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Chemioterapeutyki

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym doustnego preparatu metoklopramidu, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chloropromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafinem).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotonergiczne (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych leków serotonergicznych (w tym SSRI oraz SNRI).

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży. Dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma danych dotyczących przenikania palonosetronu do mleka ludzkiego, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie znużenia — należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów dorosłych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które uznano za być może związane ze stosowaniem palonosetronu, były bóle głowy (9%) i zaparcia (5%).

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W każdej z grup częstości występowania, zdarzenia niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie działania niepożądane^o ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, anafilaksja, reakcje anafilaktyczne / anafilaktoidalne i wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperkaliemia, zaburzenia metaboliczne, hipokalcemia, hipokaliemia, jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Lęk, euforia	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy	Nadmierna senność, bezsenność, parestezje, nadmierna potrzeba snu, obwodowa neuropatia czuciowa	
Zaburzenia oka		Podrażnienie oka, niedowidzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Choroba lokomocyjna, szumy uszne	
Zaburzenia serca		Tachykardia, bradykardia, skurcze dodatkowe, niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zatokowe zaburzenia rytmu, skurcze dodatkowe nadkomorowe	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, przebarwienia żyłne,	

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadkie działania niepożądane ^o ($< 1/10\ 000$)
		poszerzenie światła żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Biegunka	Dyspepsja, ból brzucha, ból nadbrzusza, uczucie suchości w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, swędzące wysypki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, cukromocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, gorączka, uczucie zmęczenia, uczucie gorąca, stany grypopodobne	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w EKG	

^o Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

* Obejmuje kolejno: uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych w grupie dzieci i młodzieży, dotyczących zapobiegania nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym, 402 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę palonosetronu (3, 10 lub 20 mikrogramów/kg). Następujące działania niepożądane zgłaszano często lub niezbyt często w związku ze stosowaniem palonosetronu, żadne z działań niepożądanych nie było zgłaszane z częstością $> 1\%$.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, dyskinezy
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zaburzenia przewodzenia, tachykardia zatokowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszności, krwawienia z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, świąd, zaburzenia dotyczące skóry, pokrzywka

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, ból

Działania niepożądane zostały poddane ocenie u dzieci i młodzieży otrzymujących palonosetron w czasie nie więcej niż 4 cykli chemioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach — nie obserwowano zależności-odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania preparatu Palonosetron Hospira, należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania preparatu Palonosetron Hospira.

Dzieci i młodzież

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃, kod ATC: A04AA05

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃.

W dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1132 pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≤ 50 mg/m² pc., karboplatyny, cyklofosfamidu w dawce ≤ 1500 mg/m² pc. i deksorubicyny w dawce > 25 mg/m² pc., porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów oraz ondansetronu w dawce 32 mg (okres półtrwania: 4 godz.) lub dolasetronu w dawce 100 mg (okres półtrwania: 7,3 godz.), podawanych dożylnie w 1. dniu bez deksametazonu.

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 667 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≥ 60 mg/m² pc., cyklofosfamidu w dawce > 1500 mg/m² pc. i dakarbazyny, porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów z działaniem ondansetronu w dawce 32 mg podawanego dożylnie w 1. dniu. Deksametazon podano profilaktycznie przed rozpoczęciem chemioterapii 67% pacjentów.

Badania o kluczowym znaczeniu nie zostały opracowane z myślą o ocenie skuteczności palonosetronu w leczeniu nudności i wymiotów o opóźnionym początku. Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 godz., 24-120 godz. i 0-120 godz. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badań dotyczące chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym oraz badania dotyczącego chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Wykazano równoważność palonosetronu z badanymi lekami w terapii ostrej fazy wymiotów w leczeniu o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 875 pacjentów zakwalifikowanych do 3 badań fazy III kontynuowało udział w badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w dawce 750 mikrogramów nawet przez 9 dodatkowych cykli chemioterapii. Podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=189) %	Ondansetron 32 miligramy (n=185) %	Delta %	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				przedział ufności [CI] = 97,5%^b
0-24 godz.	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 godz.	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 godz.	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				wartość p^c
0-24 godz.	76,2	65,4	10,8	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 godz.	63,0	44,9	18,1	0,001
Brak nudności (wg skali Likerta)				wartość p^c
0-24 godz.	60,3	56,8	3,5	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	51,9	39,5	12,4	Nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,0	36,2	8,8	Nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równoważność palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 2. Odsetek pacjentów ^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z dolasetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=185)	Dolasetron 100 miligramy (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				przedział ufności [CI] = 97,5% ^b
0-24 godz.	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 godz.	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 godz.	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				wartość p ^c
0-24 godz.	57,1	47,6	9,5	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 godz.	41,8	30,9	10,9	0,027
Brak nudności (wg skali Likerta)				wartość p ^c
0-24 godz.	48,7	41,4	7,3	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 godz.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równowagę. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równowagę palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 3. Odsetek pacjentów ^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=223)	Ondansetron 32 miligramy (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego)				przedział ufności [CI] = 97,5% ^b
0-24 godz.	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 godz.	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 godz.	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym)				wartość p ^c
0-24 godz.	56,5	51,6	4,9	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	40,8	35,3	5,5	Nieistotne statystycznie
0-120 godz.	37,7	29,0	8,7	Nieistotne statystycznie

	Palonosetron 250 mikrogramów (n=223) %	Ondansetron 32 miligramy (n=221) %	Delta %	
Brak nudności (wg skali Likerta)				wartość p^c
0-24 godz.	53,8	49,3	4,5	Nieistotne statystycznie
24-120 godz.	35,4	32,1	3,3	Nieistotne statystycznie
0-120 godz.	33,6	32,1	1,5	Nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15% wskazuje równoważność palonosetronu i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wpływ palonosetronu na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, parametry EKG w tym QTc, był porównywalny w badaniach klinicznych CINV do ondansetronu i dolasetronu. W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego.

Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QT oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moxifloksacyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osobników. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, analizowano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat (31 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%.

Skuteczność palonosetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią u dzieci i młodzieży wykazano w drugim kluczowym badaniu klinicznym dotyczącym równoważności, w którym porównano leczenie palonosetronem w pojedynczej infuzji dożylnej z dożylnym leczeniem ondansetronem. Sumarycznie, 493 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 64 dni do 16,9 lat otrzymujących chemioterapię o silnym (30,8%) i umiarkowanym działaniu wymiotnym (69,2%) leczono palonosetronem w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (nie więcej niż 0,75 mg), palonosetronem w dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (nie więcej niż 1,5 mg) lub ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, dawka całkowita nie większa niż 32 mg) 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii o działaniu wymiotnym podczas 1 cyklu leczenia. Większość pacjentów we wszystkich grupach otrzymywała wcześniej chemioterapię (78,5%). Do chemioterapii o działaniu wymiotnym zaliczono leczenie doksorubicyną, cyklofosfamidem (<1500 mg/m²), ifosfamidem, cisplatyną, daktynomycyną,

karboplatiną oraz daunorubicyną. Uzupełniająco w przypadku 55% pacjentów podawano kortykosteroidy, włączając w to deksametazon. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w ostrej fazie pierwszego cyklu chemioterapii, zdefiniowana jako brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego w czasie pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Skuteczność wykazano na podstawie równoważności leczenia palonosetronem podawanym dożylnie z leczeniem ondansetronem podawanym dożylnie. Kryteria równoważności były spełnione jeżeli dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym palonosetronem oraz odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym ondansetronem była większa niż -15%. W grupach otrzymujących palonosetron w dawkach 10 µg/kg, 20 µg/kg oraz ondansetron, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą w czasie pierwszych 24 godzin leczenia (CR_{0-24h}) wynosił odpowiednio 54,2%, 59,4% oraz 58,6%. Ponieważ 97,5% przedział ufności (dopasowany do warstw test Mantela-Haenszela) różnicy CR_{0-24h} pomiędzy palonosetronem w dawce 20 µg/kg oraz ondansetronem wynosił [-11,7%, 12,4%], wykazano że palonosetron w dawce 20 µg/kg jest równoważny ondansetronowi.

Chociaż w niniejszym badaniu wykazano, że dzieci i młodzież wymagają wyższej dawki palonosetronu niż osoby dorosłe dla zapobieżenia nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią, profil bezpieczeństwa jest spójny z ustalonym dla osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Informacje dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post Operative Nausea and Vomiting, PONV):

Przeprowadzone zostały dwa badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg i 3 µg/kg, porównano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg i 3 µg/kg (88% vs 84%).

Drugie badanie kliniczne było wielośrodkiem, podwójnie zaślepionym, maskowanym, randomizowanym, badaniem dotyczącym równoważności po podaniu pojedynczej dawki, z kontrolą aktywną, z udziałem grup porównawczych, porównującym dożylny palonosetron (1 µg/kg, nie więcej niż 0,075 mg) z dożylnym ondansetronem. Sumarycznie, w badaniu uczestniczyło 670 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zabiegu chirurgicznym, w wieku od 30 dni do 16,9 lat. Pierwszorzędowny punkt końcowy, całkowitą odpowiedź (CR: brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego) w czasie pierwszych 24 godzin po zabiegu chirurgicznym, uzyskano u 78,2% pacjentów w grupie otrzymującej palonosetron oraz u 82,7% pacjentów w grupie otrzymującej ondansetron. Uwzględniając ustalony uprzednio margines -10% dla równoważności, przedział ufności dopasowany do warstw testu Mantela-Haenszela dla różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym, odpowiedzi całkowitej (CR), wynosił [-10,5, 1,7%]. W związku z powyższym nie wykazano równoważności. Nie pojawiły się nowe kwestie związane z bezpieczeństwem w żadnej grupie leczonej.

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym następuje początkowe zmniejszenie stężenia w osoczu, a następnie powolna faza eliminacji z organizmu; średni okres półtrwania eliminacji wynosi około 40 godz. U zdrowych osób oraz u pacjentów z chorobą nowotworową średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_{0-∞}) generalnie zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki dla dawek w zakresie 0,3-90 µg/kg mc.

Po trzykrotnym podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg co drugi dzień u 11 pacjentów z rakiem jądra, średni (\pm SD) wzrost stężenia w osoczu od dnia 1. do dnia 5. wyniósł $42 \pm 34\%$. Po podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 dni, u 12 zdrowych ochotników, średni (\pm SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł $110 \pm 45\%$.

Symulacje farmakokinetyczne wskazują, że całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$), dla palonosetronu podawanego dożylnie w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 kolejne dni, była podobna do jednorazowego podania dawki 0,75 mg, pomimo że C_{max} dla dawki pojedynczej 0,75 mg było wyższe.

Dystrybucja

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62% palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40% leku jest wydalane przez nerki, a około 50% podlega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1% aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami o powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po 144 godz. od podania palonosetronu znakowanego węglem C¹⁴ w jednorazowej dożylniej dawce 10 mikrogramów/kg wartość odzysku dawki w moczu wynosiła 80%, z czego 40% przypadło na palonosetron w nie zmienionej, aktywnej postaci. Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u osób dorosłych całkowity klirens palonosetronu wynosił 173 ± 73 ml/min, a klirens nerkowy 53 ± 29 ml/min. Na skutek niskiego klirensu całkowitego i dużej objętości dystrybucji całkowity osoczowy okres półtrwania fazy eliminacji wynosi około 40 godz. U 10% pacjentów średni okres półtrwania fazy eliminacji jest większy niż 100 godz.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dla pojedynczej dawki podawanego dożylnie palonosetronu uzyskano na podstawie badania z udziałem podgrupy pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży ($n=280$), którzy otrzymali produkt w dawce 10 μ g/kg lub 20 μ g/kg. Przy podniesieniu dawki z 10 μ g/kg do 20 μ g/kg obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 μ g/kg palonosetronu podanego dożylnie w infuzji, maksymalne stężenie w osoczu (C_T) na końcu 15 minutowej infuzji było wysoce zmienne we wszystkich grupach wiekowych. C_T było w większości przypadków niższe u pacjentów w wieku < 6 lat, niż u starszych dzieci. Mediana czasu półtrwania wynosiła 29,5 godziny we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu produktu w dawce 20 μ g/kg mieściła się w zakresie od około 20 godzin do 30 godzin we wszystkich grupach wiekowych.

Całkowity klirens z organizmu (l/h/kg) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat był podobny do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych. Nie obserwowano wyraźnych różnic w objętości dystrybucji, przy wyrażeniu jej w l/kg.

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży po dożylniej infuzji palonosetronu w dawce 20 µg/kg w czasie 15 minut oraz u dorosłych pacjentów nowotworowych, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 µg/kg w bolusie dożylnym.

	Pacjenci nowotworowi z grupy dzieci i młodzieży ^a				Dorośli pacjenci nowotworowi ^b	
	<2 lata	2 do <6 lat	6 do <12 lat	12 do <17 lat	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} , godziny	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)
Objętość dystrybucji ^{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 Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia geometryczna (CV), z wyjątkiem T_{1/2}, którą określa mediana.

^b Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia arytmetyczna (SD)

^c Klirens oraz objętość dystrybucji u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży obliczono na podstawie masy ciała pacjentów z obydwu grup, 10 µg/kg oraz 20 µg/kg. U dorosłych wyszczególniono wartości dla poszczególnych dawek.

^d V_{ss} odnosi się do pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży, natomiast V_z do dorosłych pacjentów nowotworowych.

Zaburzenie czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Niemniej jednak w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości prawidłowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenie czynności wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagennego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 30-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że preparat Palonosetron Hospira jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Disodu edetynian
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej zabezpieczonym aluminiową otoczką. Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z 5 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1100/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bezwarunkowo dopuszczalny na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley SL6 6RJ
Wielka Brytania

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

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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palonosetron Hospira 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
palonosetron (w postaci chlorowodoru)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru) w 5 ml
(50 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Wyłącznie do użytku jednorazowego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1100/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Palonosetron Hospira 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
palonosetron
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

<Tylko do stosowania autologicznego.>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia niedopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Palonosetron Hospira 250 mg mikrogramów roztwór do wstrzykiwań palonosetron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Palonosetron Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Palonosetron Hospira
3. Jak stosować lek Palonosetron Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Palonosetron Hospira
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Palonosetron Hospira i w jakim celu się go stosuje

Palonosetron Hospira należy do grupy leków nazywanych antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₃.

Ma on zdolność blokowania działania substancji chemicznej, serotoniny, która może powodować nudności i wymioty.

Palonosetron Hospira jest stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 miesiąca życia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Palonosetron Hospira

Kiedy nie stosować leku Palonosetron Hospira:

- jeśli pacjent ma uczulenie na palonosetron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Palonosetron Hospira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeżeli u pacjenta występuje ostra niedrożność jelit lub w przeszłości wielokrotnie występowały zaparcia;
- jeżeli pacjent stosuje Palonosetron Hospira równocześnie z innymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca takimi jak amiodaron, nikardypina, chinidyna, moksyflokscyna, erytromycyna, haloperydol, chloropromazyna, kwetiapina, tiorydazyna, domperidon;
- jeżeli w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT);
- jeżeli u pacjenta występują inne zaburzenia dotyczące serca;
- jeżeli u pacjenta występują nieleczone zaburzenia gospodarki określonych składników mineralnych we krwi takich jak potas i magnez.

Nie jest zalecane przyjmowanie Palonosetron Hospira w dniach następujących po chemioterapii jeśli pacjent nie jest poddawany kolejnemu cyklowi chemioterapii.

Lek Palonosetron Hospira a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym:

- lekach z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny stosowanych w leczeniu depresji i (lub) niepokoju, w tym: fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, fluwoksaminą, citalopram, escitalopram;
- lekach z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny stosowanych w leczeniu depresji i (lub) niepokoju, w tym: wenlafaksynę, duloksetynę.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, lekarz prowadzący poda Palonosetron Hospira wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy Palonosetron Hospira stosowany przez kobiety w ciąży może wywoływać działania niepożądane.

Nie wiadomo, czy Palonosetron Hospira przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Palonosetron Hospira może powodować zawroty głowy lub uczucie znużenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać żadnych przyrządów lub maszyn.

Lek Palonosetron Hospira zawiera sól

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Palonosetron Hospira

Najczęściej lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie Palonosetron Hospira około 30 minut przed podaniem chemioterapii.

Dorośli

Zwykle zalecana dawka leku Palonosetron Hospira wynosi 250 mikrogramów i jest podawana w szybkim wstrzyknięciu (tzw. bolusie) dożylnym.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca życia do 17 lat)

Lekarz podejmie decyzję dotyczącą wielkości dawki, w zależności od masy ciała. Dawka maksymalna wynosi 1500 mikrogramów.

Lek Palonosetron Hospira zostanie podany dożylnie w postaci powolnej infuzji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dorośli

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- ból głowy
- zawroty głowy
- zaparcie
- biegunka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100):

- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi
- zaburzenia rytmu serca lub niedokrwienie mięśnia sercowego
- zmiana zabarwienia i (lub) powiększenie żył
- nieprawidłowo duże lub małe stężenia potasu we krwi
- duże stężenie cukru we krwi lub obecność cukru w moczu
- małe stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie barwnika - bilirubiny we krwi
- duże stężenie niektórych enzymów wątrobowych
- euforia lub lęk
- nadmierna senność lub bezsenność
- zmniejszenie i utrata apetytu
- osłabienie, uczucie przemęczenia, gorączka lub objawy grypopodobne
- uczucie zdrętwienia, pieczenia, kłucia i mrowienia skóry
- swędząca wysypka
- zaburzenia widzenia lub podrażnienie oczu
- choroba lokomocyjna
- uczucie dzwonienia w uszach
- czkawka, wzdęcia z oddawaniem znacznej ilości gazów, uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia trawienia
- ból brzucha i ból w nadbrzuszu
- trudności w oddawaniu moczu
- bóle stawów
- zaburzenia elektrokardiogramu (wydłużenie odstępu QT)

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10 000):

Reakcje alergiczne (uczuleniowe) na lek Palonosetron Hospira.

Objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, obrzęk języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść, można również zaobserwować swędzącą, guzowatą wysypkę (pokrzywka), pieczenie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100):

- zawroty głowy
- nerwowe ruchy ciała
- zaburzenia rytmu serca
- kaszel lub duszności
- krwawienie z nosa
- swędząca wysypka lub pokrzywka
- gorączka
- ból w miejscu infuzji

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Palonosetron Hospira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Palonosetron Hospira

- Substancją czynną leku jest palonosetron (w postaci chlorowodoru). Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu. Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek i kwas solny (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Palonosetron Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Palonosetron Hospira roztwór do wstrzykiwań jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem dostępnym w opakowaniach zawierających jedną fiolkę (ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiową nakrywką), która zawiera 5 ml roztworu. Każda fiolka zawiera jedną dawkę.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

BG

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

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

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

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

LT

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

NL

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu