

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Palonosetron Accord 250 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).
Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok, prakticky bez cudzích častíc, pH: od 3,0 do 3,9, osmolarita: 260–320 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palonosetron Accord je indikovaný u dospelých na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania, ktoré sú spojené s vysoko emetogénnou chemoterapiou rakoviny,
- prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou rakoviny.

Palonosetron Accord je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a starších na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou rakoviny a prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou rakoviny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Palonosetron Accord sa má používať len pred podaním chemoterapie. Tento liek má podávať len zdravotnícky pracovník pod príslušným odborným dohľadom.

Dávkovanie

Dospelí

Jednorazová dávka 250 mikrogramov sa podáva intravenózne ako bolus približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie. Dávka Palonosetrónu Accord sa musí podať v priebehu 30 sekúnd.

Účinok palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania indukovaných vysoko emetogénnou chemoterapiou môže byť zvýšený podaním kortikosteroidov pred začiatkom chemoterapie.

Staršia populácia

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie je nutná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná.

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek, ktorí sa podrobujú hemodialýze.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov):

20 mikrogramov/kg (maximálna celková dávka nemá prekročiť 1500 mikrogramov) palonosetrónu podávaných v jednorazovej 15-minútovej intravenózne infúzii začínajúcej približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie.

Bezpečnosť a účinnosť palonosetrónu u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania u detí vo veku do 2 rokov.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predĺženie QT intervalu

Pri všetkých testovaných dávkach neindukoval palonosetrón klinicky významné predĺženie QTc intervalu. U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnila špecifická QT/QTc štúdia na zistenie definitívnych údajov, ktoré preukazujú účinok palonosetrónu na QT/QTc (pozri časť 5.1).

Avšak, ako aj v prípade iných 5-HT₃ antagonistov, sa musí pri používaní palonosetrónu u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, postupovať opatrne. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhávaním, bradyarytmiami, poruchami prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia by mali byť upravené pred podaním 5-HT₃ antagonistu.

Vzájomné ovplyvňovanie so serotonérgickými liekmi

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými serotonérgickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI). U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu je odporúčané vhodné pozorovanie.

Iné

Keďže palonosetrón môže predlžovať čas prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie musia byť po jeho podaní sledovaní. V spojitosti s používaním

750 mikrogramov palonosetrónu boli zaznamenané dva prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Palonosetron Accord sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania v nasledujúcich dňoch po chemoterapii, ak nesúvisí s podávaním inej chemoterapie.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Palonosetrón je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP2D6, v menšej miere aj izoenzýmami CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky účinných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje cytochróm P450.

Chemoterapeutiká

V predklinických štúdiách neinhiboval palonosetrón protinádorovú aktivitu piatich testovaných chemoterapeutík (cisplatina, cyklofosfamid, cytarabín, doxorubicín a mitomycín C).

Metoklopramid

V klinickej štúdii sa nepreukázala žiadna významná farmakokinetická interakcia medzi jednou intravenóznou dávkou palonosetrónu a ustálenou koncentráciou perorálne podávaného metoklopramidu, ktorý je inhibítorom CYP2D6.

Induktory a inhibítory CYP2D6

Vo farmakokinetickej analýze populácie sa nepreukázal významný účinok na klírens palonosetrónu, ak bol podaný súbežne s induktormi CYP2D6 (dexametazón a rifampicín) a inhibítormi CYP2D6 (amiodarón, celecoxib, chlórpromazín, cimetidín, doxorubicín, fluoxetín, haloperidol, paroxetín, chinidín, ranitidín, ritonavir, sertralín či terbinafín).

Kortikosteroidy

Palonosetrón bol bezpečne podávaný s kortikosteroidmi.

Serotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súbežnom používaní 5-HT₃ antagonistov a iných serotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI).

Iné lieky

Palonosetrón bol bezpečne podávaný s analgetikami, antiemetikami/ liekmi proti nauzee, antispazmotikami a anticholinergikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku palonosetrónu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o prestupe placentou (pozri časť 5.3).

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním palonosetrónu u ľudí počas gravidity. Z tohto dôvodu gravidné ženy nesmú palonosetrón používať, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Keďže nie sú známe údaje o vylučovaní palonosetrónu do materského mlieka, musí sa dojčenie počas liečby prerušiť.

Fertilita

Žiadne údaje týkajúce sa účinku palonosetrónu na fertilitu nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže palonosetrón môže vyvolať závraty, ospalosť alebo únavu, pacienti majú byť na tieto účinky upozornení, ak vedú vozidlá alebo obsluhujú stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u dospelých s dávkou 250 mikrogramov (celkom 633 pacientov) boli najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami, ktoré možno prinajmenšom spájať s palonosetrónom, bolesť hlavy (9 %) a zápcha (5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách boli pozorované nasledujúce nežiaduce liekové reakcie (NLR), ktoré možno považovať za prípadne alebo pravdepodobne spojené s používaním palonosetrónu. Tieto boli klasifikované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) NLR boli hlásené na základe postmarketingových skúseností.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie zaznamenané nižšie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté NLR ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté NLR ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé NLR ($< 1/10\,000$)
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyperkaliémia, metabolické poruchy, hypokaliémia, hypokaliémia, anorexia, hyperglykémia, zníženie chuti do jedla	Hypersenzitivita, anafylaxia, anafylaktické/ana fylaktoidné reakcie a šok
Psychické poruchy		Úzkosť, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Závrat	Ospalosť, nespavosť, parestézia, nadmerná spavosť, periférna senzorická neuropatia	
Ochorenia oka		Podráždenie očí, amblyopia	
Poruchy ucha a vnútorného ucha		Kinetóza, tinnitus	
Poruchy srdca		Tachykardia, bradykardia, extrasystoly, myokardiálna ischémia, sínusová tachykardia sínusová arytmia, supraventrikulárne extrasystoly	
Cievne poruchy		Hypotenzia, hypertenzia, zmena farby a rozšírenie žíl	
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína		Čkanie	
Gastrointestinálne poruchy	Zápcha Hnačka	Dyspepsia, bolesti brucha a nadbruška, sucho v ústach, plynatosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubínémia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbíaca vyrážka	
Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí		Bolesť kĺbov	
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču, glykozúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia, pyrexia, únava, pocit tepla, chrípke podobné ochorenie	Reakcie v mieste podania*
Vyšetrenia		Zvýšené transaminázy, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	

* Zahŕňajú nasledovné: pálenie, stvrdnutie, nepríjemné pocity a bolesť.

Pediatrická populácia

V pediatrických klinických štúdiách na prevenciu nauzey a vracania vyvolaných stredne alebo vysoko emetogénnou chemoterapiou, 402 pacientov dostávalo jednorazovú dávku palonosetrónu (3, 10 alebo 20 mikrogramov/kg). Boli hlásené nasledujúce časté alebo menej časté nežiaduce reakcie palonosetrónu, žiadna z nich nebola hlásená s frekvenciou >1%.

Trieda orgánových systémov	Časté NLR (≥1/100 až <1/10)	Menej časté NLR (≥1/1 000 až <1/100)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty, dyskinéza
Porucha srdca		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, poruchy vedenia, sínusová tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe, epistaxa
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbenie, poruchy kože, urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, bolesť v mieste infúzie, reakcia v mieste infúzie, bolesť

Nežiaduce účinky boli vyhodnotené u pediatrických pacientov užívajúcich palonosetrón až do 4 cyklov chemoterapie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u dospelých boli použité dávky do 6 mg. Skupina používajúca najvyššiu dávku vykázala podobný rozsah nežiaducich reakcií v porovnaní so skupinami používajúcimi iné dávky a neboli pozorované žiadne účinky závislé od dávky. Nepravdepodobný prípad predávkovania je nutné riešiť podpornou starostlivosťou. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili, ale kvôli vysokému distribučnému objemu palonosetrónu nie je pravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania palonosetrónom.

Pediatrická populácia

V pediatrických klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonistá serotonínu (5HT₃).
ATC kód: A04AA05.

Mechanizmus účinku

Palonosetrón je selektívny vysokoafinitný antagonist 5HT₃ receptora.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách, s celkovým počtom 1132 pacientov, ktorí dostali mierne emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, karboplatinu, cyklofosfamid $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ a doxorubicín $>25 \text{ mg/m}^2$, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnané s použitím 32 mg ondansetrónu (eliminačný polčas 4 hodiny) alebo 100 mg dolasetrónu (eliminačný polčas 7,3 hodín) podanými intravenózne v 1. deň, bez podania dexametazónu.

V randomizovanej dvojito-slepej štúdii s celkovým počtom 667 pacientov, ktorí dostali vysoko emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500 \text{ mg/m}^2$ a dakarbazín, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnané s použitím 32 mg ondansetrónu podaného intravenózne v 1. deň. Dexametazón bol profylakticky podaný 67 % pacientom pred začatím chemoterapie.

Pivotné štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili účinnosť palonosetrónu v prípadoch oneskoreného nástupu nauzey a vracania. Antiemetická aktivita bola pozorovaná počas 0 – 24 hod, 24 – 120 hod a 0 – 120 hod. Výsledky štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou a štúdií s vysoko emetogénnou chemoterapiou sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách.

Palonosetrón nevykazoval neinferioritu oproti porovnávaným liekom v akútnej fáze vracania u stredne i vysoko emetogénneho súboru.

Aj keď v kontrolovaných klinických štúdiách nebola preukázaná porovnateľná účinnosť palonosetrónu vo viacerých cykloch chemoterapie, 875 pacientov zaradených vo fáze 3 troch skúšaní pokračovalo v otvorenej bezpečnostnej štúdii a bolo liečených 750 mikrogramami palonosetrónu až do ďalších deviatich cyklov chemoterapie. Celková bezpečnosť bola zachovávaná počas všetkých cyklov.

Tabuľka 1: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n= 189)	Ondansetrón 32 miligramov (n= 185)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % CI^b
0 – 24 hodín	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 hodín	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 hodín	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Úplná kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	76,2	65,4	10,8	neuvádza sa
24 – 120 hodín	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 hodín	63,0	44,9	18,1	0,001
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	60,3	56,8	3,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	51,9	39,5	12,4	neuvádza sa
0 – 120 hodín	45,0	36,2	8,8	neuvádza sa

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort)

^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než –15 % demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávanou terapiou.

^c Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri $\alpha=0,05$.

Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s dolasetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n= 185)	Dolasetrón 100 miligramov (n= 191)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % CI^b
0 – 24 hodín	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 hodín	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 hodín	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Úplná kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	57,1	47,6	9,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 hodín	41,8	30,9	10,9	0,027
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	48,7	41,4	7,3	neuvádza sa
24 – 120 hodín	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 hodín	33,9	22,5	11,4	0,014

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť

^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než –15 % demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávanou terapiou

^c Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri $\alpha=0,05$.

Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie pacientov^a reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s vysoko emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetrónom.

	Palonosetrón 250 mikrogramov (n= 223)	Ondansetrón 32 miligramov (n= 221)	Rozdiel	
	%	%	%	
Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)				97,5 % CI^b
0 – 24 hodín	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 hodín	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 hodín	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Úplná kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	56,5	51,6	4,9	neuvádza sa
24 – 120 hodín	40,8	35,3	5,5	neuvádza sa
0 – 120 hodín	37,7	29,0	8,7	neuvádza sa
Žiadna nauzea (Likertova stupnica)				hodnota p^c
0 – 24 hodín	53,8	49,3	4,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	35,4	32,1	3,3	neuvádza sa
0 – 120 hodín	33,6	32,1	1,5	neuvádza sa

^a skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť

^b Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než –15 % demonštruje neinferioritu medzi palonosetrónom a porovnávanou terapiou

^c Chí-kvadrát test. Hranica významnosti pri $\alpha=0,05$.

Účinok palonosetrónu na krvný tlak, srdcový rytmus a parametre elektrokardiogramu (EKG), vrátane QTc, boli porovnateľné s ondansetrónom a dolasetrónom v klinických štúdiách nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (CINV). V predklinických štúdiách vykazoval palonosetrón schopnosť blokovat' iónové kanály, ktoré sa zúčastňujú ventrikulárnej depolarizácie a repolarizácie a schopnosť predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Účinok palonosetrónu na QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, paralelnej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej štúdií u dospelých mužov a žien. Cieľom bolo zhodnotiť EKG účinky intravenózne podaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 0,25, 0,75 alebo 2,25 mg 221 zdravým jedincom. Štúdia nepreukázala žiadny účinok na trvanie QT/QTc intervalu, rovnako ako na žiadny iný EKG interval v dávkach až do 2,25 mg. Žiadne klinicky významné zmeny na srdcový rytmus, atriioventrikulárne (AV) vedenie a repolarizáciu srdca sa nepreukázali.

Pediatrická populácia

Prevenčia nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting - CINV):

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podaného palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 3 mcg/kg a 10 mcg/kg sa skúmali v prvej klinickej štúdií u 72 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (12 pacientov), 2 až 11 rokov (31 pacientov) a 12 až 17 rokov (29 pacientov), ktorí dostávali vysoko alebo stredne emetogénnu chemoterapiu. Pri žiadnej dávkovej hladine sa nezväčšili obavy o bezpečnosť. Primárnou premennou účinnosti bol podiel pacientov s úplnou odpoveďou (complete response - CR, definovaná ako žiadna emetogénna epizóda a žiadny záchranný liek) počas prvých 24 hodín po začatí podávania chemoterapie. Účinnosť po podaní 10 mcg/kg palonosetrónu bola 54,1 % v porovnaní s 37,1 % pri 3 mcg/kg palonosetrónu.

Účinnosť palonosetrónu v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením bola preukázaná v druhej neinferiornej pivotnej klinickej štúdií porovnávajúcej jednorazovú intravenóznú infúziu palonosetrónu verzus intravenóznym ondansetrónovým režim. Celkovo 493 pediatrických pacientov, vo veku 64 dní až 16,9 rokov, dostávajúcich stredne (69,2 %) až vysoko emetogénnu chemoterapiu (30,8 %), bolo liečených palonosetrónom 10 mcg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetrónom 20 mcg/kg (maximum 1,5 mg) alebo ondansetrónom (3 x 0,15 mg/kg, maximálna celková dávka 32 mg) 30 minút pred začiatkom emetogénnej chemoterapie počas cyklu 1. V rámci všetkých liečebných skupín (78,5 %) väčšina pacientov nepodstupovala chemoterapiu prvý krát. Podávaná emetogénna chemoterapia zahŕňala doxorubicín, cyklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycín, karboplatinu a daunorubicín. Adjuvantné kortikosteroidy, vrátane dexametazónu, boli podávané spolu s chemoterapiou u 55 % pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola úplná odpoveď (CR) v akútnej fáze prvého cyklu chemoterapie, definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny záchranný liek počas prvých 24 hodín po začatí chemoterapie. Účinnosť bola založená na preukázaní neinferiority intravenózneho palonosetrónu v porovnaní s intravenóznym ondansetrónom. Kritériá neinferiority boli splnené, ak dolná hranica intervalu spoľahlivosti 97,5 %, pre rozdiel v mierach úplnej odpovede intravenózneho palonosetrónu mínus intravenózneho ondansetrónu, bola väčšia ako -15 %. V skupine s palonosetrónom 10 mcg/kg, 20 mcg/kg a v skupine s ondansetrónom bol podiel pacientov s CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % a 58,6%. Keďže interval spoľahlivosti 97,5 % (vrstvou upravený Mantel-Haenszel test) rozdielu v CR_{0-24h} medzi palonosetrónom 20 mcg/kg a ondansetrónom bol [-11,7 %, 12,4 %], dávka palonosetrónu 20 mcg/kg preukázala neinferioritu voči ondansetrónu.

Hoci táto štúdia preukázala, že v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou, pediatrickí pacienti vyžadujú vyššiu dávku palonosetrónu ako dospelí, bezpečnostný profil je konzistentný so stanoveným profilom u dospelých (pozri časť 4.8). Farmakokinetické informácie sú uvedené v časti 5.2.

Prevencia pooperačnej nauzey a vracania (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Boli vykonané dve pediatrické klinické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 1 mcg/kg a 3 mcg/kg sa porovnávali v prvej klinickej štúdií u 150 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (7 pacientov), 2 až 11 rokov (96 pacientov) a 12 až 16 rokov (47 pacientov), ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok. Ani v jednej liečebnej skupine sa nezvýšili obavy o bezpečnosť. Podiel pacientov bez emézy počas 0-72 hodín po operácii bol podobný po podaní 1 mcg/kg palonosetrónu alebo 3 mcg/kg (88 % oproti 84 %).

Druhá pediatrická klinická štúdia bola multicentrická, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, randomizovaná, s paralelnými skupinami, aktívne kontrolovaná, jednodávková neinferiorna štúdia, porovnávajúca intravenóznym palonosetrón (1 mcg/kg, maximum 0,075 mg) versus intravenóznym ondansetrón. Zúčastnilo sa celkovo 670 pediatrických chirurgických pacientov, vo veku od 30 dní do 16,9 rokov. Primárny ukazovateľ účinnosti, úplná odpoveď (CR – complete response: žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny antiemetický záchranný liek), bol počas prvých 24 hodín po operácii dosiahnutý u 78,2 % pacientov v skupine s palonosetrónom a u 82,7 % v skupine s ondansetrónom. Vzhľadom na vopred stanovenú hranicu neinferiority – 10 %, vrstvou upravený Mantel-Haenszel interval spoľahlivosti štatistickej neinferiority pre rozdiel v primárnom ukazovateli, celkovej odpovedi (CR), bol [-10,5, 1,7 %], preto neinferiorita nebola potvrdená. Žiadne nové bezpečnostné otázky neboli vznesené v žiadnej z liečebných skupín.

Informácie o pediatrickom použití, prosím pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní je začiatkový pokles plazmatickej koncentrácie nasledovaný pomalou elimináciou z tela s priemerným terminálnym eliminačným polčasom približne 40 hodín. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácia-čas ($AUC_{0-\infty}$) sú spravidla úmerné dávke v rozsahu 0,3-90 mcg/kg u zdravých ľudí a u pacientov s rakovinou.

Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát každý druhý deň počas 3 dávok u 11 pacientov s testikulárnym karcinómom bolo priemerné ($\pm$ SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie od 1. dňa do 5. dňa 42 ± 34 %. Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 dní u 12 zdravých jedincov bolo priemerné ($\pm$ SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie palonosetrónu od 1. dňa do 3. dňa 110 ± 45 %.

Farmakokinetické simulácie naznačujú, že celková expozícia ($AUC_{-\infty}$) 0,25 mg intravenózne podaného palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní bola rovnaká ako po podaní jednorazovej intravenózne dávky 0,75 mg, hoci C_{max} jednorazovej dávky 0,75 mg bolo vyššie.

Distribúcia

Palonosetrón je pri odporúčanej dávke široko distribuovaný do tela s distribučným objemom približne 6,9 až 7,9 l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Palonosetrón je eliminovaný dvomi spôsobmi, asi 40 % sa eliminuje obličkami a približne 50 % sa metabolizuje za vzniku 2 primárnych metabolitov, ktoré majú menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6. Palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzy cytochrómu P450.

Eliminácia

Po podaní jednej intravenózne dávky 10 mikrogramov/kg [¹⁴C]-palonosetrónu sa približne 80 % dávky vylúčilo do moču počas 144 hodín, pričom približne 40 % predstavovalo nezmenenú aktívnu látku palonosetrón. Po jednom intravenóznom bolusovom podaní zdravým jedincom bol celkový telesný klírens palonosetrónu 173 ± 73 ml/min a renálny klírens 53 ± 29 ml/min. Nízky celkový telesný klírens a veľký distribučný objem viedli k terminálnemu eliminačnému polčas v plazme asi 40 hodín. U desiatich percent pacientov je priemerný terminálny eliminačný polčas viac ako 100 hodín.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Starší ľudia

Vek nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky nie je u starších pacientov nutná.

Pohlavie

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky s ohľadom na pohlavie nie je nutná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje jednorazovej intravenózne dávky palonosetrónu boli získané z podskupiny pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (n=280), ktorí dostávali 10 mcg/kg alebo 20 mcg/kg. Keď bola dávka zvýšená z 10 mcg/kg na 20 mcg/kg bolo pozorované dávke – proporcionálne zvýšenie priemernej hodnoty AUC. Po jednorazovej intravenózne infúzii Palonosetron Accord 20 mcg/kg boli

maximálne plazmatické koncentrácie (C_T) hlásené na konci 15 – minútovej infúzie veľmi variabilné vo všetkých vekových skupinách a mali tendenciu byť nižšie u pacientov vo veku < 6 rokov ako u starších pediatrických pacientov. Medián polčasu bol 29,5 hodín vo všetkých vekových skupinách a v rozmedzí od 20 do 30 hodín vo vekových skupinách po podaní 20 mcg/kg.

Celkový telesný klírens (l/h/kg) u pacientov vo veku od 12 do 17 rokov bol podobný ako u zdravých dospelých. Neexistujú žiadne zjavné rozdiely v objeme distribúcie vyjadrenom ako l/kg.

Tabuľka 4. Farmakokinetické parametre u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením po intravenózne infúzii palonosetrónu 20 mcg/kg počas 15 minút a u dospelých pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich dávku 3 a 10 mcg/kg palonosetrónu ako intravenózne bolus.

	Pediatrickí pacienti s nádorovým ochorením ^a				Dospelí pacienti s nádorovým ochorením ^b	
	<2 roky	2 až <6 rokov	6 až <12 rokov	12 až <17 rokov	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·mcg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , hodiny	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
Klírens ^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)
Distribučný objem ^{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 PK parametre vyjadrené ako geometrický priemer (CV), s výnimkou T_{1/2}, ktorý je mediánovou hodnotou.

^b PK parametre sú vyjadrené ako aritmetický priemer (SD)

^c Klírens a distribučný objem u pediatrických pacientov boli vypočítané s ohľadom na hmotnosť z oboch 10 mcg/kg a 20 mcg/kg dávkových skupín spolu. U dospelých sú rôzne úrovne dávky uvedené v názve stĺpca.

^d V_{ss} (stabilizovaný stav) je hlásený u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením, zatiaľ čo V_z (eliminácia) je hlásená u dospelých pacientov s nádorovým ochorením.

Porucha funkcie obličiek

Mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažná porucha funkcie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

Porucha funkcie pečene

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľ čo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej de- a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6).

Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 30 násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myši. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a palonosetrón je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
kyselina citrónová, monohydrát
citrónan sodný
edetán disodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Po otvorení injekčnej liekovky sa má roztok ihneď použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 ml sklenená priehľadná rúrkovitá injekčná liekovka typu I uzatvorená chlórbutylovou gumovou zátkou s odklápacím hliníkovým uzáverom.

Dostupné v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s objemom 5 ml roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a inú manipuláciu

Na jedno použitie, nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1104/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Palonosetron Accord 250 mikrogramov injekčný roztok
palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid) v 5 ml (50 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, citrónan sodný, edetan disodný, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 x 5 ml injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1104/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Palonosetron Accord 250 mikrogramov injekčný roztok
palonosetrón

Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

250 mcg/5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Palonosetron Accord 250 mikrogramov injekčný roztok palonosetrón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Palonosetron Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Palonosetron Accord
3. Ako sa podáva Palonosetron Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Palonosetron Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Palonosetron Accord a na čo sa používa

Palonosetron Accord obsahuje liečivo palonosetrón. Táto látka patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú „antagonisty serotonínu (5HT₃)“.

Palonosetron Accord sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku viac ako jeden mesiac ako pomoc proti nevoľnosti (nauzeu) alebo vracaniu pri liečbe nádorových ochorení, ktorá sa nazýva chemoterapia.

Liek účinkuje tak, že blokuje pôsobenie chemickej látky nazývanej serotonín, ktorý môže spôsobovať nevoľnosť alebo vracanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Palonosetron Accord

Nepoužívajte Palonosetron Accord, ak:

- ste alergický na palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Palonosetron Accord vám nebude podaný, ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako vám podajú tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Palonosetron Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte črevnú obštrukciu (upchatie čriev) alebo ste mali v minulosti opakované zápchy.
- ste mali alebo máte problémy so srdcom vy alebo členovia vašej rodiny, ako sú zmeny srdcového tepu („predĺženie QT intervalu“).
- máte doteraz neliečenú nerovnováhu určitých minerálov v krvi, napríklad draslíka a horčíka.

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Palonosetron Accord.

Iné lieky a Palonosetron Accord

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Povedzte im hlavne o nasledujúcich liekoch:

Lieky proti depresii alebo úzkosti

Svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre povedzte, ak užívate akékoľvek lieky proti depresii alebo úzkosti, vrátane:

- liekov nazývaných selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram, escitalopram.
- liekov nazývaných SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu) – ako sú venlafaxín, duloxetín (môžu viesť k rozvoju serotonínového syndrómu a musia sa používať s opatrnosťou).

Lieky, ktoré môžu ovplyvniť srdcový tep

Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu ovplyvniť srdcový tep, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre – pretože môžu pri užívaní spolu s liekom Palonosetron Accord spôsobiť ťažkosti so srdcovým tepom. Sú to tieto lieky:

- lieky na liečbu problémov so srdcom ako amiodarón, nikardipín, chinidín
- lieky proti infekcii, ako sú moxifloxacín, erytromycín
- lieky na liečbu vážnych problémov s duševným zdravím, ako sú haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín
- liek proti nevoľnosti (nauzei) alebo vracanie s názvom domperidón.

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Palonosetron Accord – pretože tieto lieky môžu pri podávaní spolu s liekom Palonosetron Accord spôsobiť problémy so srdcovým tepom.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, váš lekár vám podá Palonosetron Accord, iba ak je to nevyhnutné. Je to z dôvodu, že nie je známe, či Palonosetron Accord môže poškodiť plod.

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, vždy sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú tento liek.

Dojčenie

Nie je známe, či Palonosetron Accord prechádza do materského mlieka.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní tohto lieku môžete pociťť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, neved'te vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Palonosetron Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Palonosetron Accord

Palonosetron Accord zvyčajne podáva lekár alebo zdravotná sestra.

- Tento liek vám bude podaný asi 30 minút pred začiatkom chemoterapie.

Dospelí

- Odporúčaná dávka lieku Palonosetron Accord je 250 mikrogramov
- Podáva sa formou rýchlej injekcie do žily.

Deti a dospievajúci (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov)

- Lekár určí správnu dávku na základe telesnej hmotnosti.
- Maximálna dávka je 1500 mikrogramov.
- Palonosetron Accord bude podávaný vnútrožilovo (ako pomalá infúzia do žily).

Neodporúča sa podávať Palonosetron Accord v nasledujúcich dňoch po chemoterapii s výnimkou, že bude nasledovať ďalší cyklus chemoterapie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pri podávaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete nasledujúce závažné vedľajšie účinky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- alergická reakcia – možné prejavy sú opuch pier, tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo odpadnutie, svrbiaca, hrboľatá vyrážka (žihľavka). Táto je veľmi zriedkavá: postihuje najviac 1 z 10 000 osôb.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek závažný vedľajší účinok uvedený vyššie.

Iné vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Dospelí

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy
- pocit závratu
- zápcha, hnačka

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- zmena farby žíl a/alebo ich zväčšenie
- pocit väčšieho šťastia ako zvyčajne alebo pocit úzkosti
- pocit ospalosti alebo problémy so spánkom
- zníženie alebo strata chuti do jedla
- slabosť, pocit únavy, horúčka alebo príznaky podobné chrípke
- pocity necitlivosti, pálenia, pichania alebo mravčenia na koži
- svrbiaca kožná vyrážka
- poškodenie zraku alebo podráždenie očí
- kinetóza (nevoľnosť pri cestovaní)

- zvonenie v ušiach
- čkanie, vetry (plynatosť), sucho v ústach alebo porucha trávenia
- bolesť brucha (žalúdka)
- problémy s močením
- bolesť kĺbov

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Menej časté vedľajšie účinky zistené pri testoch: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- vysoký alebo nízky krvný tlak
- nezvyčajný srdcový rytmus alebo nedostatočný prietok krvi do srdca
- nezvyčajne vysoké alebo nízke hladiny draslíka v krvi
- vysoké hladiny cukru v krvi alebo cukru v moči
- nízke hladiny vápnika v krvi
- vysoké hladiny farbiva bilirubínu v krvi
- vysoké hladiny určitých pečenevých enzýmov
- abnormality na EKG (elektrokardiogramu) (predĺženie „QT intervalu“).

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať až 1 zo 10 000 osôb

- pálenie, bolesť alebo začervenanie v mieste vpichu

Deti a mladiství

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- závrat
- trhavý pohyb tela
- nezvyčajný srdcový rytmus
- kašeľ a dýchavičnosť
- krvácanie z nosa
- svrbíaca kožná vyrážka alebo žihľavka
- horúčka
- bolesť v mieste infúzie

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Palonosetron Accord

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Len na jedno použitie, zlikvidujte všetok nepoužitý roztok.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Palonosetron Accord obsahuje

- Liečivo je palonosetrón (ako hydrochlorid). Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu. Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu.
- Ďalšie zložky sú manitol, edetan disodný, citrónan sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný (na úpravu pH), koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekcie. (Pozri časť 2 Palonosetron Accord obsahuje sodík),

Ako vyzerá Palonosetron Accord a obsah balenia

Injekčný roztok Palonosetron Accord je číry bezfarebný roztok dodávaný v 6 ml sklenej injekčnej liekovke uzatvorenej chlorobutylovou gumovou zátkou a odklápacím hliníkovým uzáverom. Každá injekčná liekovka obsahuje jednu dávku.

Veľkosť balenia: jedna injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobcovia

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.