

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron Accord 250 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).
Ena viala (5 mililitrov raztopine) vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez tujih delcev, vrednost pH od 3,0 do 3,9, osmolarnost 260–320 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palonosetron Accord je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne navzee in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka,
- preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

Zdravilo Palonosetron Accord je indicirano pri pediatričnih bolnikih od starosti 1 meseca naprej za:

- preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka in preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Palonosetron Accord se sme uporabiti samo pred dajanjem kemoterapije. To zdravilo sme uporabljati samo zdravstveni delavec pod ustreznim medicinskim nadzorom.

Odmerjanje

Odrasli

Odmerek 250 mikrogramov palonosetrona dajemo kot enkratni intravenski bolus približno 30 minut pred pričetkom kemoterapije. Zdravilo Palonosetron Accord je potrebno injicirati v 30 sekundah.

Učinkovitost palonosetrona pri preprečevanju slabosti in bruhanja, povzročenih z visoko emetogenimi kemoterapijami, se poveča, če pred kemoterapijo dodamo kortikosteroid.

Starejša populacija

Odmerjanja pri starejših ni potrebno prilagoditi.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati.
Ni podatkov za bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (stari od 1 meseca do 17 let):

20 mikrogramov/kg (največji skupni odmerek ne sme preseči 1500 mikrogramov) palonosetrona, danega v obliki ene 15-minutne intravenske infuzije, ki se začne približno 30 minut pred začetkom kemoterapije.

Varnost in učinkovitost palonosetrona pri otrocih, mlajših od 1 meseca, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Podatkov o uporabi palonosetrona za preprečevanje navzee in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, je malo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje intervala QT

V vseh preskušanih odmerkih palonosetron ni induciral klinično pomembnega podaljšanja QT intervala. Pri zdravih prostovoljcih so opravili posebno temeljito študijo QT/QTc, da bi pridobili dokončne podatke, ki bi pokazali učinek palonosetrona na interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1).

Toda, kot pri drugih 5-HT₃ antagonistih je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se bo verjetno razvilo podaljšanje intervala QT. To vključuje bolnike z osebno ali rodbinsko anamnezo podaljšanja QT, elektrolitskih motenj, kongestivnega popuščenja srca, bradiaritmij, prevodnih motenj in bolnike, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali elektrolitske motnje. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba korigirati pred uvedbo antagonistov 5-HT₃.

Moteno delovanje serotoninergičnih zdravil

Pri uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT₃ receptorjev, bodisi samih bodisi skupaj z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)), so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninskemu sindromu.

Drugo

Ker palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi široko črevo, je potrebno bolnike, ki so zaprti ali so imeli subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z jemanjem palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih s konstipacijo in zaprtjem z blatom, ki sta potrebovala hospitalizacijo.

Zdravilo Palonosetron Accord se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen če se uporabi zaradi dajanja naslednje kemoterapije.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palonosetron večinoma metabolizira encim CYP2D6, nekaj pa tudi izoencima CYP3A4 in CYP1A2. Glede na *in vitro* raziskave, palonosetron v klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira izoencima citokrom P450.

Kemoterapevtiki

V predkliničnih študijah palonosetron ni inhibiral antitumorske aktivnosti petih preiskovanih kemoterapevtikov (cisplatina, ciklofosfamida, citarabina, doksorubicina in mitomicina C).

Metoklopramid

Klinična študija ni pokazala nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij po enkratnem intravenskem odmerku palonosetrona in peroralno danem metoklopramidu (ki je CYP2D6 inhibitor) v ravnotežni koncentraciji.

Induktorji in inhibitorji CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala pomembnega vpliva na očistek palonosetrona pri sočasnem jemanju CYP2D6 induktorjev (deksametazona in rifampicina) ali inhibitorjev (vključno z amiodaronom, celekoksibom, klorpromazinom, cimetidinom, doksorubicinom, fluoksetinom, haloperidolom, paroksetinom, kvinidinom, ranitidinom, ritonavirjem, sertralinom ali terbinafinom).

Kortikosteroidi

Palonosetron je varen pri sočasni uporabi s kortikosteroidi.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT₃ receptorjev in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno z SSRI in SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu.

Druga zdravila

Palonosetron je varen pri sočasnem jemanju z analgetiki, antiemetiki/zdravili proti slabosti, spazmolitiki in antiholinergiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za palonosetron ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le omejena količina podatkov, pridobljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Izkušnje s palonosetronom pri človeških nosečnostih ni. Zato naj se palonosetron uporablja pri nosečih ženskah le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

Dojenje

Ker ni podatkov o izločanju palonosetrona v materino mleko, je potrebno med zdravljenjem s palonosetronom dojenje prekiniti.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu palonosetrona na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker lahko palonosetron povzroči omotico, zaspanost in utrujenost, je potrebno bolnike, ki upravljajo s stroji in voznike na te učinke opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah pri odraslih pri odmerku 250 mikrogramov (skupaj 633 bolnikov) sta bila najpogostejša neželena učinka, ki ju je mogoče pripisati palonosetronu, glavobol (9 %) in zaprtje (5 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah so opazili naslednje neželene učinke, ki jih je mogoče pripisati jemanju palonosetrona. Te so razvrstili kot pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V študijah po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih ($< 1/10.000$) neželenih učinkih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki (≥1/100 do <1/10)	občasni neželeni učinki (≥1/1.000 do <1/100)	zelo redki neželeni učinki (<1/10.000)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije in šok
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija, presnovne motnje, hipokalcemija, hipokaliemija, anoreksija, hiperglikemija, zmanjšanje apetita	
Psihiatrične motnje		anksioznost, evforija	
Bolezni živčevja	glavobol vrtoglavica	zaspanost, nespečnost, parastezije, hipersomnija, periferna senzorna nevropatija	
Očesne bolezni		draženje oči, ambliopija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		morska bolezen, tinitus	
Srčne bolezni		tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, obarvanje ven, razširitev ven	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	
Bolezni prebavil	zaprtje driska	dispepsija, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, napenjanje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, srbeč izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	
Bolezni sečil		retenca urina, glikozurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, občutek vročine, gripi podobna bolezen	reakcija na mestu injiciranja*
Preiskave		zvišane transaminaze- elektrokardiogram – podaljšan QT interval	

*Obsega naslednje: občutek pečenja, zatrdlino, neugodje in bolečino.

Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih preskušanjih za preprečevanje navzee in bruhanja kot posledica zmerno ali visoko emetogene kemoterapije je 402 bolnikov prejelo enkratni odmerek palonosetrona (3, 10 ali 20 mcg/kg). Poročali so o naslednjih pogostih ali občasnih neželenih učinkih za palonosetron, o nobenem neželenem učinku niso poročali s pogostnostjo >1 %.

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki (≥1/100 do <1/10)	občasni neželeni učinki (≥1/1.000 do <1/100)
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, diskinezija
Srčne bolezni		podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu prevodna motnja, sinusna tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispnea, epistaksa
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, pruritus, kožna bolezen, urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, bolečina na mestu infuzije, reakcija na mestu infuzije, bolečina

Neželene učinke so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli palonosetron do 4 kemoterapevtske cikle.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah pri odraslih so uporabljali odmerke do 6 mg. V skupini z najvišjim odmerkom je pogostost neželenih učinkov bila podobna pogostosti pri drugih skupinah odmerka. Učinkov odvisnih od odmerka niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka palonosetrona je potrebno le podporno zdravljenje. Raziskave z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, zdravljenje z dializo najverjetneje ni učinkovito pri prevelikem odmerku palonosetrona.

Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptorjev. Oznaka ATC: A04AA05.

Mehanizem delovanja

Palonosetron je selektiven antagonist 5-HT₃ receptorjev z veliko afiniteto.

Klinična učinkovitost in varnost

V dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah v katerih je sodelovalo 1132 bolnikov, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, ciklofosamid ≤ 1500 mg/m² in doksorubicin >25 mg/m², so primerjali odmerka palonosetrona 250 mikrogramov in 750 mikrogramov v primerjavi z ondansetronom 32 mg (razpolovni čas 4 ure) ali dolasetronom 100 mg (razpolovni čas 7,3 ure), danih intravensko prvi dan kemoterapije, brez deksametazona. V randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri je sodelovalo 667 bolnikov, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin ≥ 60 mg/m², ciklofosamid >1500 mg/m² in dakarbazin, so primerjali odmerka 250 mikrogramov in 750 mikrogramov palonosetrona v primerjavi z ondansetronom 32 mg, danim prvi dan kemoterapije. 67 % bolnikov je prejelo deksametazon profilaktično pred kemoterapijo.

Osrednje študije niso bile zasnovane tako, da ocenjujejo učinkovitost palonosetrona pri odloženem nastopu slabosti in bruhanja. Antiemetično učinkovitost so opazovali od 0-24 ur, 24-120 ur in 0-120 ur. Rezultati študij pri zmerno in visoko emetogenih kemoterapijah so povzeti v naslednjih tabelah.

Palonosetron je bil v akutni fazi bruhanja enako učinkovit, tako pri zmerno kot visoko emetogeni kemoterapiji, kot primerjana zdravila.

Čeprav v kontroliranih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklikih, je 875 bolnikov, vključenih v tretje faze 3-eh preskušanj, nadaljevalo v odprti študiji varnosti in so prejeli palonosetron 750 mikrogramov še v 9 dodatnih ciklikih kemoterapije. Celotna varnost je obdržana v teku vseh ciklusov.

Preglednica 1: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerne emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n = 189)	Ondansetron 32 miligramov (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % CI^b
0 – 24 ur	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ur	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ur	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				p-vrednost^c
0 – 24 ur	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ur	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ur	63,0	44,9	18,1	0,001
Brez slabosti (Likertova lestvica)				p-vrednost^c
0 – 24 ur	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ur	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ur	45,0	36,2	8,8	NS

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od –15 % dokazuje ne-manjvrednost palonosetrona proti primerjanemu zdravilu.

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$.

Preglednica 2: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerno emetogene kemoterapije v primerjavi z dolasetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n = 185)	Dolasetron 100 miligramov (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % CI^b
0 – 24 ur	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ur	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ur	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				p-vrednost^c
0 – 24 ur	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ur	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ur	41,8	30,9	10,9	0,027
Brez slabosti (Likertova lestvica)				p-vrednost^c
0 – 24 ur	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ur	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ur	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od -15 % dokazuje ne-manjvrednost palonosetrona proti primerjanemu zdravilu.

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$

Preglednica 3: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji visoko emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom

	Palonosetron 250 mikrogramov (n = 223)	Ondansetron 32 miligramov (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)				97,5 % CI^b
0 – 24 ur	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ur	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ur	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)				p-vrednost^c
0 – 24 ur	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ur	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ur	37,7	29,0	8,7	NS
Brez slabosti (Likertova lestvica)				
0 – 24 ur	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ur	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ur	33,6	32,1	1,5	NS

^a Kohorta z namenom zdravljenja.

^b Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od -15 % dokazuje ne-manjvrednost palonosetrona proti primerjanemu zdravilu

^c Hi kvadrat test. Signifikanca je $\alpha = 0,05$

Učinki palonosetrona na krvni tlak, srčno frekvenco in parametre elektrokardiograma (EKG), vključno z intervalom QTc, so bili primerljivi z učinki ondansetrona in dolasetrona v kliničnih študijah s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV). V nekliničnih študijah ima palonosetron sposobnost blokiranja ionskih kanalčkov, ki so vpleteni v ventrikularno depolarizacijo in repolarizacijo, in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala.

Učinek palonosetrona na interval QTc so ocenili v dvojno slepem, randomiziranem, paralelnem, s placebom in pozitivno (moksifloksacin) kontroliranim preskušanjem na odraslih moških in ženskah. Namen je bil oceniti učinke intravensko danega palonosetrona v enkratnih odmerkih po 0,25, 0,75 ali 2,25 mg na EKG pri 221 zdravih osebah. Študija ni pokazala nikakršnega učinka na trajanje intervala QT/QTc ali na kakšen drug EKG interval v odmerkih do 2,25 mg. Pokazale se niso nikakršne klinično pomembne spremembe srčne frekvence, atrioventrikularnega (AV) prevajanja in repolarizacije srca.

Pediatrična populacija

Preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (CINV):

Varnost in učinkovitost palonosetrona intravensko pri enojnem odmerku 3 mcg/kg in 10 mcg/kg so raziskovali v prvi klinični študiji z 72 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: >28 dni do 23 mesecev (12 bolnikov), 2 do 11 let (31 bolnikov) in 12 do 17 let (29 bolnikov), ki so prejeli zelo ali zmerno emetogeno kemoterapijo. Pri nobeni stopnji odmerka ni bilo varnostnih pomislekov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo razmerje bolnikov s popolnim odgovorom (opredeljen kot brez bruhanja in dodatnega zdravljenja) v prvih 24 urah po uvedbi kemoterapije. Učinkovitost po dajanju palonosetrona 10 mcg/kg je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 mcg/kg je bila 37,1 %.

Učinkovitost palonosetrona za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, pri pediatričnih bolnikih z rakom, so pokazali v drugem ključnem preskušanju ne-manjvrednosti, v katerem so primerjali enkratno intravensko infuzijo palonosetrona z intravensko shemo odmerjanja ondansetrona. Vsega skupaj 493 pediatričnih bolnikov, starih od 64 dni do 16,9 let, ki so prejeli zmerno (69,2 %) ali visoko emetogeno kemoterapijo (30,8 %), so zdravili s palonosetronom 10 mcg/kg (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 mcg/kg (največji odmerek 1,5 mg) ali ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, največji celotni odmerek 32 mg) 30 minut pred začetkom emetogene kemoterapije med ciklom 1. Večina bolnikov (78,5 %) v vseh zdravljenih skupinah je prej že prejela kemoterapijo. Emetogene kemoterapije, ki so jih uporabljali, so vključevale doksorubicin, ciklofosamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin in daunorubicin. Adjuvantne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni kriterij učinkovitosti je bil popoln odziv v akutni fazi prvega cikla kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila v prvih 24 urah po začetku kemoterapije. Učinkovitost je temeljila na prikazu ne-manjvrednosti intravenskega palonosetrona v primerjavi z intravenskim ondansetronom. Kriteriji ne-manjvrednosti so bili izpolnjeni, če je bila spodnja meja 97,5-odstotnega intervala za razliko med pogostnostjo popolnega odziva pri intravenskem palonosetronu in pri intravenskem ondansetronu večja kot -15 %. V skupinah s palonosetronom 10 mcg/kg, 20 mcg/kg in ondansetronom je bil delež bolnikov s CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR_{0-24h} med palonosetronom 20 mcg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 mcg/kg ne-manjvreden ondansetronu. Medtem ko je ta študija pokazala, da je pri pediatričnih bolnikih za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, potreben večji odmerek palonosetrona kot pri odraslih, se varnostni profil sklada z uveljavljenim profilom pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Farmakokinetične informacije so navedene v poglavju 5.2.

Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV): Opravili so dve pediatrični preskušnji. Varnost in učinkovitost palonosetrona intravensko pri enojnem odmerku 1 mcg/kg in 3 mcg/kg so primerjali v prvi klinični študiji s 150 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: > 28 dni do 23 mesecev (7 bolnikov), 2 do 11 let (96 bolnikov) in 12 do 16 let (47 bolnikov) z elektivno operacijo. V nobeni skupini zdravljenja ni bilo varnostnih pomislekov. Razmerje bolnikov brez bruhanja v 0-72 urah po operaciji je bilo podobno pri uporabi palonosetrona 1 mcg/kg (88 %) in 3 mcg/kg (84 %).

Drugo pediatrično preskušanje je bila multicentrična, dvojno slepa, dvojno zakrita randomizirana študija ne-manjvrednosti s paralelnimi skupinami, aktivnimi kontrolami in enkratnim odmerkom, v kateri so primerjali intravenski palonosetron (1 µg/kg, največji odmerek 0,075 mg) z intravenskim ondansetronom. Sodelovalo je vsega skupaj 670 pediatričnih kirurških bolnikov, starih od 30 dni do 16,9 leta. Primarni kriterij učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila) med prvimi 24 urami po operaciji je doseglo 78,2 % bolnikov v skupini s palonosetronom in 82,7 % v skupini z ondansetronom. Ob vnaprej določeni meji ne-manjvrednosti, ki je bila -10 %, je bil Mantel-Haenszlov statistični ne-manjvrednostni interval zaupanja s prilagojeno stratifikacijo za razliko v primarnem kriteriju, popolnem odgovoru (CR), [-10,5, 1,7 %], kar pomeni, da ne-manjvrednost ni bila dokazana. V nobeni od zdravljenih skupin se ni pojavilo nobeno novo skrb vzbujajoče vprašanje glede varnosti.

Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski aplikaciji sledi prvotnemu padcu plazemske koncentracije postopna odstranitev iz telesa s srednjim končnim eliminacijskim razpolovnim časom približno 40 ur. Srednja maksimalna plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracija-čas ($AUC_0 - \infty$) sta običajno v območju odmerka 0,3–90 mcg/kg pri zdravih osebah in osebah z rakom večinoma proporcionalna odmerku.

Po intravenskem dajanju palonosetrona v odmerku 0,25 mg vsak drugi dan je po 3 odmerkih pri 11 bolnikih z rakom mod koncentracija v plazmi od 1. do 5. dne povprečno (\pm SD) zrasla za 42 ± 34 %. Po intravenskem dajanju palonosetrona 12 zdravim osebam v odmerku 0,25 mg enkrat na dan 3 dni je koncentracija palonosetrona v plazmi od 1. do 3. dne povprečno (\pm SD) zrasla za 110 ± 45 %.

Farmakokinetične simulacije kažejo, da je bila celotna izpostavljenost ($AUC_{0-\infty}$) po 0,25 mg intravenskega palonosetrona, dajanega enkrat na dan 3 zaporedne dni, podobna kot po enkratnem intravenskem odmerku 0,75 mg, čeprav je bila C_{max} enkratnega odmerka 0,75 mg višja.

Porazdelitev

Palonosetron se v priporočenem odmerku v telesu v veliki meri porazdeli, z volumnom porazdelitve približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonosetrona je vezanega na plazemske proteine.

Biotransformacija

Palonosetron se iz telesa izloča po dveh poteh. Približno 40 % se ga izloči preko ledvic, 50 % pa se ga metabolizira v dva primarna metabolita, ki imata manj kot 1 % aktivnosti antagonist receptorja 5HT₃ palonosetrona. Študije metabolizma *in vitro* so pokazale, da so v metabolizmu palonosetrona vključeni CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2 izoencimi. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med bolj in manj učinkovitimi substancami, ki metabolizirajo CYP2D6 substrate. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira citokrom P450 izoencimov.

Izločanje

Po enojnem intravenskem odmerku 10 mikrogramov/kg [¹⁴C] - palonosetrona, se 80 % odmerka v 144 urah izloči v urinu, kjer je 40 % danega odmerka palonosetrona aktivna nespremenjena substanca. Po enkratnem intravenskem bolusu danem zdravim preiskovancem je očistek palonosetrona 173 ± 29 ml/min in ledvični očistek 53 ± 29 ml/min. Zaradi nizkega očistka in visokega volumna porazdelitve je končni eliminacijski razpolovni čas v plazmi približno 40 ur. Deset odstotkov bolnikov ima srednji končni eliminacijski razpolovni čas višji od 100 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Starost ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Za starejše bolnike ni potrebno prilagajati odmerka.

Spol

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerka glede na spol bolnika ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o enkratnem odmerku intravensko danega palonosetrona so pridobili iz podskupine pediatričnih bolnikov z rakom (n=280), ki so prejeli 10 mcg/kg ali 20 mcg/kg. Ko so odmerke zvečali z 10 mcg/kg na 20 mcg/kg, so opazili odmerku sorazmerno zvečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji palonosetrona v enkratnem odmerku 20 mcg/kg so bile najvišje koncentracije v plazmi (C_T) na koncu 15-minutne infuzije v vseh starostnih skupinah zelo variabilne, so se pa nagibale k temu, da bi bile manjše pri bolnikih, mlajših od 6 let, kot pri starejših pediatričnih bolnikih. Mediana razpolovna doba v vseh starostnih skupinah skupaj je bila 29,5 ure, v posameznih starostnih skupinah pa je bila po dajanju 20 mcg/kg v mejah od okrog 20 do 30 ur.

Celotni telesni očistek (l/h/kg) pri bolnikih, starih 12 do 17 let, je bil podoben kot pri zdravih odraslih. V volumnu porazdelitve, izraženem v l/kg, ni očitnih razlik.

Preglednica 4 Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih z rakom po intravenski infuziji palonosetrona s hitrostjo 20 mcg/kg v času 15 min in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in 10 mcg/kg palonosetrona v obliki intravenskega bolusa.

	Pediatrični bolniki z rakom ^a				Odrasli bolniki z rakom ^b	
	< 2 leti	2 do < 6 let	6 do < 12 let	12 do < 17 let	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} , ure	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
Očistek ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen porazdelitve ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a FK parametri so izraženi kot geometrična sredina (CV), razen T_{1/2}, ki so mediane vrednosti.

^b FK parametri so izraženi kot aritmetična sredina (SD).

^c Očistek in volumen porazdelitve pri pediatričnih bolnikih sta bila izračunana za skupino, združeno iz skupin z odmerkoma 10 mcg/kg in 20 mcg/kg, popravljeni za telesno maso. Pri odraslih sta različni ravni odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

^d V_{ss} (stanje dinamičnega ravnovesja) je naveden za pediatrične bolnike z rakom, Vz (izločanje) pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

Ledvična okvara

Blaga do zmerna ledvična okvara bistveno ne vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda ledvična okvara zmanjša ledvični očistek, vendar je celotni očistek pri teh bolnikih podoben zdravim preiskovancem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco ni potrebno prilagajati odmerka. Za bolnike na hemodializi ni farmakokinetičnih podatkov.

Jetrna okvara

Jetrna okvara v primerjavi z zdravimi preiskovanci ne vpliva pomembno na celotni očistek palonosetrona. Čeprav sta končni eliminacijski razpolovni čas in povprečna sistemska izpostavljenost bila povečana pri bolnikih z hudo jetrno okvaro, odmerka ni potrebno zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije kažejo na to, da palonosetron lahko blokira ionske kanalčke udeležene pri ventrikularni de in repolarizaciji, ter s tem podaljša trajanje akcijskega potenciala le v zelo visokih koncentracijah.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le malo podatkov iz študij na živalih (glejte poglavje 4.6).

Palonosetron ni mutagen. Visoki odmerki palonosetrona (vsak odmerek 30 krat večji od človeškega terapevtskega odmerka) apliciranih dnevno v obdobju dveh let, so povzročili povišano pojavljanje jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki in sredici nadledvičnice) in kožnih tumorjev pri podganah, vendar ne pri miših. Odgovorni mehanizmi niso znani, vendar ti podatki zaradi visokih uporabljenih odmerkov in nameravane uporabe palonosetrona kot enkratne aplikacije pri ljudeh, klinično niso relevantni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol

citronska kislina monohidrat

natrijev citrat

dinatrijev edetat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju vial je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

6 ml cevasta viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečaten z aluminijastim pokrovčkom.

Na voljo je v pakiranju po 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za enkratno uporabo, vso neporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1104/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 12. februarja 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice,
Poljska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron Accord 250 mikrogramov raztopina za injiciranje
palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida) v 5 ml (50 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, koncentrirana, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 x viala 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1104/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Palonosetron Accord 250 mikrogramov raztopina za injiciranje
palonosetron

i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 µg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Palonosetron Accord 250 mikrogramov raztopina za injiciranje palonosetron

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Palonosetron Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Palonosetron Accord
3. Kako se daje zdravilo Palonosetron Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Palonosetron Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Palonosetron Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Palonosetron Accord spada v skupino zdravil, znanih pod imenom antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptorjev.

Ta zdravila so sposobna blokirati delovanje kemijske snovi, ki se imenuje serotonin in ki lahko povzroča slabost s siljenjem na bruhanje (navzeo) in bruhanje.

Zdravilo Palonosetron Accord se uporablja za preprečevanje slabosti in bruhanja pri kemoterapiji raka pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starejših od enega meseca.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Palonosetron Accord

Ne uporabljajte zdravila Palonosetron Accord:

- če ste alergični na palonosetron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Palonosetron Accord se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro,

- če imate akutno zaporo črevesa ali anamnezo ponavljajočih se zaprtij;
- če poleg zdravila Palonosetron Accord uporabljate druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje srčnega ritma, na primer amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, eritromicin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin, domperidon;
- če imate osebno ali družinsko anamnezo sprememb srčnega ritma (podaljšanega intervala QT);
- če imate druge težave s srcem;
- če imate v krvi neravnovesje določenih mineralov, na primer kalija in magnezija, zaradi katerega se niste zdravili.

Zdravila Palonosetron Accord ni priporočljivo jemati v dneh, ki sledijo kemoterapiji, razen če prejemate naslednji cikel kemoterapije.

Druga zdravila in zdravilo Palonosetron Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s: selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), ki se uporabljajo za zdravljenje depresivnosti in/ali anksioznosti, vključno s fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom, fluvoksaminom, citalopramom, escitalopramom; SNRI (zaviralci privzema serotonina in noradrenalina), ki se uporabljajo za zdravljenje depresivnosti in/ali anksioznosti, vključno z venlafaksinom, duloksetinom.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Če ste noseči ali mislite, da ste, vam bo zdravnik dal zdravilo Palonosetron Accord le v primeru, da je to nujno potrebno.

Ni znano, ali bo zdravilo Palonosetron Accord povzročilo škodljive učinke med uporabo v nosečnosti. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Palonosetron Accord prehaja v materino mleko.

Če dojite, se pred uporabo zdravila Palonosetron Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Palonosetron Accord lahko povzroča omotico ali utrujenost. Če se vam to zgodi, ne upravljajte motornih vozil in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Palonosetron Accord vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje zdravilo Palonosetron Accord

Zdravnik ali medicinska sestra bosta običajno zdravilo Palonosetron Accord injicirala 30 minut pred začetkom kemoterapije.

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Palonosetron Accord 250 mikrogramov se daje kot hitra injekcija v veno.

Otroci in mladostniki (stari 1 mesec do 17 let)

Zdravnik bo določil odmerek, odvisen od telesne mase, največji odmerek pa je 1500 mikrogramov. Zdravilo Palonosetron Accord bodo dajali kot počasno infuzijo v veno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Odrasli

Pogosti: lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- omotica
- zaprtje in driska

Občasni: lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 100 bolnikov

- zvišan ali znižan krvni tlak
- nenormalna frekvenca srca ali premajhen dotok krvi v srce
- sprememba barve vene in/ali razširitev ven
- nenormalno visoka ali nizka koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija sladkorja v krvi ali sladkor v urinu
- znižana koncentracija kalcija v krvi
- visoka koncentracija barvila bilirubina v krvi
- visoke koncentracije nekaterih jetrnih encimov
- obdobja vznesenega razpoloženja ali občutek zaskrbljenosti
- zaspanost ali nespečnost
- zmanjšanje ali izguba teka
- šibkost, utrujenost, vročina ali gripi podobni simptomi
- odrevenelost, pekoč občutek, občutek zbadanja ali mravljinčenja na koži
- srbeč kožni izpuščaj
- motnje vida ali draženje oči
- potovalna bolezen
- zvonjenje v ušesih
- kolcanje, vetrovi, suha usta ali slaba prebava
- bolečine v trebuhu (želodcu)
- oteženo odvajanje vode
- bolečine v sklepih
- nenormalnosti elektrokardiograma (podaljšanje intervala QT)

Zelo redki:

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov

- alergijske reakcije na zdravilo Palonosetron Accord.

Znaki lahko vključujejo otekle ustnice, obraz, jezik ali žrelo, oteženo dihanje ali kolaps, lahko bi opazili tudi srbeč, izbokel izpuščaj (koprivnico), pekoč občutek ali bolečino na mestu injekcije.

Otroci in mladostniki:

Pogosti:

lahko se pojavi pri manj kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol

Občasni:

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 100 bolnikov

- omotica
- sunkoviti telesni gibi
- nenormalen srčni utrip
- kašelj in kratka sapa
- krvavitev iz nosu
- srbeč kožni izpuščaj ali koprivnica
- vročina
- bolečina na mestu infuzije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Palonosetron Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Samo za enkratno uporabo, vso preostalo raztopino zavržite.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Palonosetron Accord

- Zdravilna učinkovina je palonosetron (v obliki palonosetronijevega klorida). En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona. Ena viala, v kateri je 5 ml raztopine, vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona.
- Druge sestavine zdravila so manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH), in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Palonosetron Accord vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Palonosetron Accord in vsebina pakiranja

Raztopina za injiciranje zdravila Palonosetron Accord je bistra, brezbarvna raztopina, na voljo v eni 6 ml viali iz stekla, zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z aluminijastim pokrovčkom. Ena viala vsebuje en odmerek.

Pakiranje: 1 viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Izdelovalci

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice,
Poljska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.