

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palonosetron Hospira 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.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palonosetron Hospira je indicirano pri odraslih za:

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

Zdravilo Palonosetron Hospira 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 Hospira 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 Hospira je potrebno injicirati v 30 sekundah.

Učinkovitost zdravila Palonosetron Hospira 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.

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.

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.

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

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.

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 popuščanja srca, braditrij, 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.

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 serotoninem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninem sindromu.

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

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 sočasnem uporabi s kortikosteroidi.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasnem uporabi antagonistov serotoninjskih 5-HT₃ receptorjev in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno z SSRI in SNRI) so poročali o serotoninjskem 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 vrtoglavico, zaspanost in utrujenost, je potrebno bolnike, ki upravljajo s stroji, in voznike na te učinke opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

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 %).

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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni neželeni učinki ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	zelo redki neželeni učinki ^o ($< 1/10.000$)
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, zvonjenje v ušesih	
Srčne bolezni		tahikardija, bradikardija, prezgodnji utripi, miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, nadprekatni prezgodnji utripi	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, vensko razbarvanje, 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, napihnjenost	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		alergični dermatitis, srbeč izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgiya	

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni neželeni učinki ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	zelo redki neželeni učinki ^o ($< 1/10.000$)
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	

^oIz izkušenj po prihodu zdravila na trg.

*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 občasni neželenih učinkih za palonosetron, o nobenem neželenem učinku niso poročali s pogostnostjo $> 1\%$.

Vrsta organskega sistema	pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni neželeni učinki ($\geq 1/1.000$ 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, koprivnica
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 zdravila Palonosetron Hospira 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 zdravila Palonosetron Hospira.

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 serotoninских 5-HT₃ receptorjev. Oznaka ATC: A04AA05.

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

V dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah v katerih je sodelovalo 1132 bolnikov, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, karboplatin, ciklofosfamid $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ in doksorubicin $> 25 \text{ mg/m}^2$, 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 $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, ciklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$ 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 ciklih, 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 ciklih kemoterapije. Celotna varnost je obdržana v teku vseh ciklov

Preglednica 1: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje glede na vrsto in stopnjo zdravljenja v študiji zmerno 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-	
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 zdravila Palonosetron Hospira proti primerjanemu zdravilu.

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

Preglednica 2: Odstotek bolnikov^a, ki reagirajo na zdravljenje glede na vrsto 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-	
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 zdravila Palonosetron Hospira 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-	
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 EKG, vključno z intervalom QTc, so bile primerljivi z učinki ondansetrona in dolasetrona v kliničnih študijah 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 preskušanju na odraslih moških in ženskah. Namen je bil oceniti učinke i.v. 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 frekvenca, atrioventrikularnega (AV) prevajanja in repolarizacije srca.

Pediatrična populacija

Preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV):

Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 3 µg/kg in 10 µg/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 µg/kg je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 µg/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 i.v. 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 µg/kg (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 µg/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, ciklofosfamid (<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 zdravlila 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 µg/kg, 20 µg/kg in ondansetronom je bil delež bolnikov s CR0-24h 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR0-24h med palonosetronom 20 µg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 µg/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 i.v. pri enojnem odmerku 1 µg/kg in 3 µg/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 µg/kg (88 %) in 3 µg/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 i.v. palonosetron (1 µg/kg, največji odmerek 0,075 mg) z i.v. 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 zdravlila) 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-Haenszelov 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-∞}) sta običajno v območju odmerka 0,3–90 µg/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 (± 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

Starejša populacija

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 i.v. danega palonosetrona so pridobili iz podskupine pediatričnih bolnikov z rakom (n=280), ki so prejeli 10 µg/kg ali 20 µg/kg. Ko so odmerke zvečali z 10 µg/kg na 20 µg/kg, so opazili odmerku sorazmerno zvečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji zdravila Palonosetron Hospira v enkratnem odmerku 20 µg/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 µg/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 µg/kg v času 15 min in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in 10 µg/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 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} , 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 µg/kg in 20 µg/kg, popravljeni za telesno maso. Pri odraslih sta različni ravni odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

^d V_{ss} je naveden za pediatrične bolnike z rakom, Vz 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

Jetрна 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/plodu, 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 zdravila Palonosetron Hospira kot enkratne aplikacije pri ljudeh, klinično niso relevantni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
dinatrijev edetat
natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporko.
Na voljo je v pakiranju po 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za enkratno uporabo, vso neuporabljeno raztopino zavržite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/16/1100/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
SL6 6RJ
Velika Britanija

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

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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, 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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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 tveganj (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).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Palonosetron Hospira 250 mikrogramov raztopina za injiciranje
palonosetron (v obliki palonosetronijevega klorida)

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

Vsebuje tudi: manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citronsko kislino monohidrat, vodo za injekcije, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/16/1100/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

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 Hospira 250 mikrogramov raztopina za injiciranje
palonosetron
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

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

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Palonosetron Hospira 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 ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. 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 Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Palonosetron Hospira
3. Kako uporabljati zdravilo Palonosetron Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Palonosetron Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

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

Zdravilo Palonosetron Hospira 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 Hospira 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 prejeli zdravilo Palonosetron Hospira

Zdravila Palonosetron Hospira ne smete prejeti:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Palonosetron Hospira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate akutno zaporo črevesa ali anamnezo ponavljajočih se zaprtij;
- če poleg zdravila Palonosetron Hospira 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 Hospira ni priporočljivo jemati v dneh, ki sledijo kemoterapiji, razen če prejimate naslednji cikel kemoterapije.

Druga zdravila in zdravilo Palonosetron Hospira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z:

- SSRI (selektivni zaviralci privzema serotonina), 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

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste prejeli to zdravilo.

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

Ni znano, ali bo zdravilo Palonosetron Hospira povzročilo škodljive učinke med uporabo v nosečnosti.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

3. Kako uporabljati zdravilo Palonosetron Hospira

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

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Palonosetron Hospira 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 Hospira bodo dajali kot počasno infuzijo v veno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

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 ljudi):

- glavobol
- omotica
- zaprtje
- driska.

Občasni (lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 100 ljudi):

- 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 občutki zaskrbljenosti
- zaspanost ali nespečnost
- zmanjšanje ali izguba teka
- šibkost, utrujenost, vročina ali gripi podobni simptomi
- odrevenelost, občutek pečenja, 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 ljudi):

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

Otroci in mladostniki:

Pogosti (lahko se pojavi pri manj kot 1 od 10 ljudi):

- glavobol

Občasni (lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 100 ljudi):

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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 Hospira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za enkratno uporabo, vso preostalo raztopino zavržite.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Palonosetron Hospira

- 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, voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za prilagoditev pH).

Izgled zdravila Palonosetron Hospira in vsebina pakiranja

Raztopina za injiciranje zdravila Palonosetron Hospira je bistra, brezbarvna raztopina, na voljo je v pakiranju, v katerem je ena viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 5 ml raztopine. Ena viala vsebuje en odmerek.

Na voljo je v pakiranjih z 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Velika Britanija

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

BE

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

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

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

NL

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

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne mesec LLLL

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