

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palonosetron Accord 250 micrograme soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme (sub formă de clorhidrat de palonosetron).

Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat de palonosetron).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

O soluție limpede, incoloră, practic fără particule străine, pH de 3,0 - 3,9, osmolaritate de 260-320 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Palonosetron Accord este indicat la adulți pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene
- prevenirea senzației de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene

Palonosetron Accord este indicat la copii și adolescenți începând de la vârsta de o lună, pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene și prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene.

4.2 Doze și mod de administrare

Palonosetron Accord trebuie utilizat numai înainte administrării chimioterapiei. Acest medicament trebuie administrat de către personal medical sub supraveghere medicală adecvată.

Doze

Adulți

Se administrează 250 micrograme de palonosetron în bolus unic intravenos cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei. Palonosetron Accord trebuie injectat în decurs de 30 secunde.

Eficacitatea Palonosetron Accord în prevenirea simptomelor de greață și vărsături induse de chimioterapia anticanceroasă înalt emetogenă poate fi amplificată prin asocierea unui corticosteroid, administrat înainte de chimioterapie.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date despre pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)

Palonosetron 20 micrograme/kg (doza totală maximă nu trebuie să depășească 1500 micrograme) administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, timp de 15 minute, cu aproximativ 30 minute înainte de începerea chimioterapiei.

Siguranța și eficacitatea Palonosetron Accord la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Acestea sunt date limitate provenite din utilizarea Palonosetron Accord în prevenirea senzației de greață și vărsăturilor la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prelungirea intervalului QT

Pentru toate dozele testate, palonosetronul nu a indus prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTc. S-a efectuat un studiu specific, complet, privind QT/QTc, la voluntari sănătoși, pentru obținerea unor date finale care să demonstreze efectul palonosetronului asupra QT/QTc (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, ca și în cazul altor antagoniști ai 5-HT₃, se recomandă utilizarea cu precauție a palonosetronului la pacienți care prezintă sau care sunt predispuși să prezinte prelungirea intervalului QT. Acest grup include pacienți cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere, precum și pacienți care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care provoacă prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice. Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării antagonistului 5-HT₃.

Interacțiuni cu medicamente serotonergice

Au existat raportări privind apariția sindromului serotonergic în cazul administrării antagoniștilor 5-HT₃ în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente serotonergice (incluzând inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților în vederea detectării simptomelor asemănătoare sindromului serotonergic.

Altele

Deoarece palonosetronul poate prelungi durata tranzitului intestinal la nivelul intestinului gros, pacienții cu antecedente de constipație sau cu semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrarea medicamentului. În asociere cu administrarea dozei de 750 micrograme de palonosetron s-au raportat două cazuri de constipație cu formare de fecalom, care au necesitat spitalizare.

Palonosetron Accord nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul greței sau vărsăturilor în zilele succesive chimioterapiei, dacă nu se asociază cu altă administrare a chimioterapiei.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol de (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6 și, în mai mică măsură, de izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul, în concentrații semnificative din punct de vedere clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Medicamente chimioterapice

În studiile preclinice, palonosetronul nu a inhibat activitatea antitumorală a celor cinci medicamente chimioterapice testate (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina și mitomicina C).

Metoclopramida

Într-un studiu clinic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative între palonosetronul administrat intravenos în doză unică și concentrația la starea de echilibru a metoclopramidei administrată pe cale orală, care este un inhibitor al CYP2D6.

Inductori și inhibitori ai CYP2D6

Într-o analiză farmacocinetică populațională s-a demonstrat că nu a existat niciun efect semnificativ asupra clearance-ului palonosetronului atunci când a fost administrat concomitent cu inductori (dexametazonă și rifampicină) și inhibitori (inclusiv amiodaronă, celecoxib, clorpromazină, cimetidină, doxorubicină, fluoxetină, haloperidol, paroxetină, chinidină, ranitidină, ritonavir, sertralina sau terbinafină) ai CYP2D6.

Corticosteroidi

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu corticosteroidi.

Medicamente serotonergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat raportări privind apariția sindromului serotonergic în urma administrării concomitente a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotonergice (incluzând ISRS și IRSN).

Alte medicamente

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu medicamente analgezice, antiemetice/medicamente pentru combaterea senzației de greață, antispastice și anticolinergice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru palonosetron nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Nu există experiență privind administrarea palonosetronului la om în timpul sarcinii. Prin urmare, palonosetronul nu trebuie utilizat la femei gravide decât dacă medicul consideră că administrarea medicamentului este esențială.

Alăptarea

Deoarece nu există date referitoare la excreția palonosetronului în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul terapiei.

Fertilitatea

Nu există date privind afectarea fertilității de către palonosetron.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece palonosetronul poate produce amețeli, somnolență sau fatigabilitate, pacienții trebuie atenționați despre aceste efecte, în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice la adulți, în care s-a utilizat doza de 250 micrograme (la un număr total de 633 de pacienți), reacțiile adverse observate cel mai frecvent, cel puțin posibil asociate administrării de Palonosetron Accord, au fost cefaleea (9%) și constipația (5%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studii clinice s-au observat următoarele reacții adverse la medicament (RAM) ca fiind posibil sau probabil asociate administrării de Palonosetron Accord. Acestea au fost clasificate ca frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). RAM foarte rare ($< 1/10000$) au fost raportate după introducerea medicamentului pe piață.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	RAM frecvente (≥1/100 și <1/10)	RAM mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	RAM foarte rare (<1/10000)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, anafilaxie, reacții anafilactice / anafilactoide și șoc
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperpotasemie, tulburări metabolice, hipocalcemie, hipokaliemie, anorexie, hiperglicemie, diminuarea apetitului	
Tulburări psihice		Anxietate, stare euforică	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli	Somnolență, insomnie, parestezii, hipersomnie, neuropatie senzorială periferică	
Tulburări oculare		Iritație oculară, ambliopie	
Tulburări acustice și vestibulare		Rău de mișcare, tinnitus	
Tulburări cardiace		Tahicardie, bradicardie, extrasistole, ischemie miocardică, tahicardie sinusală, aritmie sinusală, extrasistole supraventriculare	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, modificare de culoare a venelor, distensia venelor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, diaree	Dispepsie, durere abdominală, durere în abdomenul superior, xerostomie, flatulență	
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, erupție cutanată pruriginoasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, glicozurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, pirexie, fatigabilitate, senzație de căldură, sindrom pseudogripal Valori crescute ale transaminazelor serice, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Reacții la nivelul locului de injectare*

* include următoarele: senzație de arsură, indurație, disconfort și durere

Copii și adolescenți

În studiile clinice la copii și adolescenți privind prevenirea senzației de greață și vărsăturilor induse de chimioterapia moderat sau înalt emetogenă, s-a administrat o doză unică de palonosetron (3, 10 sau 20 mcg/kg) unui număr de 402 pacienți. Următoarele reacții adverse frecvente sau mai puțin frecvente au fost raportate pentru palonosetron, dar niciuna nu a fost raportată la o frecvență > 1%.

Aparate, sisteme și organe	RAM frecvente (≥1/100 și <1/10)	RA mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, diskinezie
Tulburări cardiace		Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tulburări de conducere, tahicardie sinusală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee, epistaxis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, prurit, afecțiuni cutanate, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, durere la locul de injectare, reacție la locul de injectare, durere

Reacțiile adverse au fost evaluate la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat palonosetron timp de până la 4 cicluri de chimioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În studiile clinice la adulți s-au utilizat doze de până la 6 mg. Grupul la care s-a administrat cea mai mare doză a prezentat o incidență a reacțiilor adverse similară celei observate la alte grupuri și nu s-au observat efecte dependente de doza administrată. În cazul puțin probabil al producerii unui supradozaj cu palonosetron, acesta trebuie abordat prin măsuri terapeutice de susținere. Nu s-au efectuat studii în condiții de dializă, dar din cauza volumului mare de distribuție este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de tratament a supradozajului cu palonosetron.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea senzației de greață, antagoniști ai serotoninei (5HT₃), codul ATC: A04AA05

Mecanism de acțiune

Palonosetronul este un antagonist selectiv, cu afinitate crescută, al receptorilor 5HT3.

Eficacitate și siguranță clinică

În două studii randomizate, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 1132 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie moderat emetogenă care a inclus cisplatină ≤ 50 mg/m², carboplatină, ciclofosamidă ≤ 1500 mg/m² și doxorubicină > 25 mg/m², s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare: 4 ore) sau ale dolasetronului în doză de 100 mg (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare: 7,3 ore) administrate intravenos în Ziua 1 fără administrare de dexametazonă.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 667 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie înalt emetogenă care a inclus cisplatină ≥ 60 mg/m², ciclofosamidă > 1500 mg/m² și dacarbazină, s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg, administrat intravenos în Ziua 1. S-a administrat profilactic dexametazonă înainte de chimioterapie la 67 % dintre pacienți.

Studiile pivot nu au fost proiectate pentru a evalua eficacitatea palonosetronului în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut tardiv. Activitatea antiemetică s-a observat în intervalele 0-24 ore, 24-120 ore și 0-120 ore. Rezultatele studiilor efectuate în cazul chimioterapiei moderat emetogene și cele ale studiilor efectuate în cazul chimioterapiei înalt emetogene sunt rezumate în tabelele următoare.

Palonosetronul nu a fost inferior față de comparatori în tratamentul fazei acute a emezei, atât în cazul tratamentului moderat emetogen cât și în cazul tratamentului înalt emetogen.

Cu toate că nu s-a demonstrat eficacitatea relativă a palonosetronului în cicluri multiple de administrare, în cadrul studiilor clinice controlate, 875 de pacienți incluși în trei studii de fază 3 au continuat în cadrul unui studiu deschis de siguranță și au fost tratați cu 750 micrograme de palonosetron, timp de până la 9 cicluri suplimentare de chimioterapie. Siguranța generală s-a menținut pe parcursul tuturor ciclurilor de tratament

Tabelul 1: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de ondansetron

	Palonosetron 250 micrograme (n= 189)	Ondansetron 32 miligrame (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ore	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ore	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ore	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ore	63,0	44,9	18,1	0,001
Fără greață (scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ore	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ore	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 2: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de dolasetron

	Palonosetron 250 micrograme (n= 185)	Dolasetron 100 miligrame (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ore	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ore	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ore	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ore	41,8	30,9	10,9	0,027
Fără greață (scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ore	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ore	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 3: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei înalt emetogene, față de ondansetron

	Palonosetron 250 micrograme (n= 223)	Ondansetron 32 miligrame (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ore	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ore	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
Fără greață (scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ore	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ore	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între palonosetron și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

În studiile clinice privind greața și vărsăturile induse de chimioterapie (GVIC), efectele palonosetronului asupra tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și parametrilor electrocardiogrammei (ECG), incluzând QTc, au fost comparabile cu cele ale ondansetronului și dolasetronului. În studiile

non-clinice, palonosetronul prezintă capacitatea de a bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și de a prelungi durata potențialului de acțiune.

Efectul palonosetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, paralel, controlat cu placebo și pozitiv (moxifloxacină), la pacienți adulți, bărbați și femei. Obiectivul a constat în evaluarea efectelor ECG în cazul administrării intravenoase a palonosetronului, în doze unice de 0,25, 0,75 sau 2,25 mg, la 221 subiecți sănătoși. La doze de până la 2,25 mg, studiul nu a demonstrat niciun efect asupra duratei intervalului QT/QTc și nici asupra oricărui alt interval ECG. Nu s-au evidențiat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare (AV) și repolarizării cardiace.

Copii și adolescenți

Prevenirea senzației de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie (GVIC):

Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat intravenos în doze unice de 3 mcg/kg și 10 mcg/kg au fost investigate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 72 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (12 pacienți), 2 până la 11 ani (31 pacienți) și 12 până la 17 ani (29 pacienți), cărora li se administra chimioterapie puternic sau moderat emetogenă. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță la nicio valoare a dozei. Principala variabilă a eficacității a constituit-o proporția de pacienți cu răspuns complet (RC, definit ca absența episoadelor emetice și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 de ore după începerea administrării chimioterapiei. Eficacitatea după administrarea dozei de palonosetron 10 mcg/kg, comparativ cu doza de palonosetron de 3 mcg/kg a fost de 54,1%, respectiv 37,1%.

Eficacitatea palonosetronului pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie la copiii și adolescenții cu cancer a fost demonstrată în cadrul unui al doilea studiu pivot de non-inferioritate, în care efectele administrării unei perfuzii intravenoase unice cu palonosetron au fost comparate cu cele ale unei scheme terapeutice cu ondansetron intravenos. La un număr total de 493 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 64 zile și 16,9 ani, cărora li se administra chimioterapie moderat (69,2%) sau înalt emetogenă (30,8%), li s-a administrat tratament cu palonosetron 10 mcg/kg (maxim 0,75 mg), palonosetron 20 mcg/kg (maxim 1,5 mg) sau ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, doză totală maximă de 32 mg) cu 30 minute înainte de începerea chimioterapiei emetogene, în cadrul Ciclului 1. Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament (78,5%) fusese tratată anterior prin chimioterapie. Chimioterapia emetogenă administrată a inclus doxorubicină, ciclofosfamidă (<1500 mg/m²), ifosfamidă, cisplatină, dactinomycină, carboplatină și daunorubicină. La 55% dintre pacienți, s-au administrat corticosteroizi adjuvanți, inclusiv dexametazonă, în asocieră cu chimioterapia. Criteriul final principal privind eficacitatea a fost răspunsul complet în faza acută a primului ciclu de chimioterapie, definit prin absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență în primele 24 ore de la începerea chimioterapiei. Eficacitatea a fost bazată pe demonstrarea non-inferiorității palonosetronului administrat intravenos, comparativ cu ondansetronul administrat intravenos. Criteriile de non-inferioritate au fost îndeplinite dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 97,5% pentru diferența în ratele de răspuns complet între doza de palonosetron administrat intravenos și doza de ondansetron administrat intravenos a fost mai mare de -15%. În grupele de pacienți la care s-a administrat palonosetron 10 mcg/kg, 20 mcg/kg și ondansetron, proporția de pacienți cu RC_{0-24 ore} a fost de 54,2%, 59,4% și 58,6%. Având în vedere faptul că intervalul de încredere de 97,5% (testul Mantel-Haenszel de ajustare stratificată) privind diferența în RC_{0-24h} între palonosetron 20 mcg/kg și ondansetron a fost de [-11,7%, 12,4%], doza de palonosetron 20 mcg/kg a demonstrat non-inferioritatea față de ondansetron.

Cu toate că acest studiu a demonstrat că la copii și adolescenți este necesară o doză de palonosetron mai mare decât cea de la adulți pentru a preveni senzația de greață și vărsăturile induse de chimioterapie, profilul de siguranță este compatibil cu profilul stabilit la adulți (vezi pct. 4.8). Informațiile farmacocinetice sunt oferite la pct. 5.2.

Prevenirea senzației de greață și vărsăturilor postoperatorii (GVPO):

S-au efectuat două studii la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat intravenos în doze unice de 1 mcg/kg și 3 mcg/kg au fost comparate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 150 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (7 pacienți), 2 până la 11 ani (96 pacienți) și 12 până la 16 ani (47 pacienți), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale electiv. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță în niciun grup de tratament. Proporția pacienților care nu au prezentat emeză în termen de 0-72 de ore postoperator a fost similară după administrarea palonosetron în doză de 1 mcg/kg sau 3 mcg/kg (88% comparativ cu 84%).

Al doilea studiu efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de non-inferioritate multicentric, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, randomizat, cu grupuri paralele, cu control activ, cu doză unică, care a comparat palonosetronul administrat intravenos (1 mcg/kg, max. 0,075 mg) față de ondansetronul administrat intravenos. La acest studiu a participat un număr total de 670 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 30 zile și 16,9 ani, cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală. Criteriul final principal privind eficacitatea, răspunsul complet (RC: absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 ore după intervenția chirurgicală a fost întrunit la 78,2% dintre pacienții din grupul cu palonosetron și la 82,7% dintre pacienții din grupul cu ondansetron. Având în vedere limita de non-inferioritate de -10% specificată în prealabil, intervalul de încredere privind non-inferioritatea statistică pe baza testului Mantel-Haenszel de ajustare stratificată pentru diferența în ceea ce privește criteriul final principal, răspunsul complet (RC), a fost de [-10,5, 1,7%]; prin urmare, non-inferioritatea nu a fost demonstrată. Nu s-au evidențiat preocupări noi privind siguranța în niciunul dintre grupurile de tratament.

Vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, reducerea inițială a concentrațiilor plasmatice este urmată de o eliminare lentă din organism, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal de aproximativ 40 de ore. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) sunt proporționale, în general, cu dozele din intervalul cuprins între 0,3-90 mcg/kg, administrate la voluntari sănătoși și pacienți cu cancer.

În urma administrării intravenoase a palonosetronului în doză de 0,25 mg la fiecare două zile, pentru 3 doze, la 11 pacienți cu cancer testicular, creșterea medie (\pm DS) a concentrației plasmatice din ziua 1 în ziua 5 a fost de $42 \pm 34\%$. După administrarea intravenoasă a palonosetronului în doză de 0,25 mg o dată pe zi, timp de 3 zile, la 12 subiecți sănătoși, creșterea medie (\pm DS) a concentrației plasmatice a palonosetronului din ziua 1 în ziua 3 a fost de $110 \pm 45\%$.

Simulările farmacocinetice indică faptul că expunerea totală ($ASC_{0-\infty}$) în cazul unei doze de 0,25 mg palonosetron administrat pe cale intravenoasă, o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive, a fost similară celei obținute în cazul unei doze intravenoase unice de 0,75 mg; cu toate acestea, C_{max} a fost mai mare în cazul dozei unice de 0,75 mg.

Distributie

Palonosetronul, administrat în doza recomandată, este larg distribuit în organism, având un volum de distribuție de aproximativ 6,9 – 7,9 l/kg. Palonosetronul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 62%.

Metabolizare

Palonosetronul este eliminat pe două căi, aproximativ 40% este eliminat pe cale renală iar aproximativ 50 % este metabolizat, rezultând doi metaboliți principali, care posedă mai puțin de 1% din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorilor 5HT₃. Studiile *in vitro* ale metabolizării au evidențiat că izoenzimele CYP2D6 și, în mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii clinici farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între cei care metabolizează slab sau intens substraturile CYP2D6. Palonosetronul, în concentrații semnificative clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Eliminare

După administrarea unei doze unice intravenoase de 10 micrograme/kg [¹⁴C]-palonosetron, aproximativ 80% din doza administrată s-a regăsit în decurs de 144 de ore în urină, palonosetronul, ca substanță activă nemodificată, reprezentând aproximativ 40% din doza administrată. După administrarea intravenoasă a unui bolus unic la voluntari sănătoși, clearance-ul total al palonosetronului a fost de 173 ± 73 ml/min, iar clearance-ul renal a fost de 53 ± 29 ml/min. Clearance-ul total scăzut și volumul mare de distribuție determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, de aproximativ 40 de ore. La zece la sută dintre pacienți, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, este mai mare de 100 de ore.

Farmacocinetica în cadrul grupelor speciale de pacienți

Vârstnici

Vârsta nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Sex

Sexul nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice după administrarea intravenoasă a unei doze unice de palonosetron au fost obținute de la un subgrup de pacienți copii și adolescenți cu cancer (n=280), cărora li s-au administrat 10 mcg/kg sau 20 mcg/kg. Atunci când doza a fost crescută de la 10 mcg/kg la 20 mcg/kg, s-a observat o creștere a ASC medie, proporțională cu doza. După o perfuzie intravenoasă cu doză unică de palonosetron 20 mcg/kg, concentrațiile plasmatice maxime (C_T) raportate la sfârșitul perfuziei cu durata de 15 minute au prezentat o variabilitate crescută la toate grupele de vârstă și au avut tendința de a fi mai scăzute la pacienții cu vârsta < 6 ani, comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu vârstă mai mare. Timpul de înjumătățire median a fost de 29,5 ore la toate grupele de vârstă și a fost cuprins între 20 și 30 ore la toate grupele de vârstă, după administrarea dozei de 20 mcg/kg.

Clearance-ul total al organismului (l/h și kg) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost similar celui de la adulții sănătoși. Nu există diferențe aparente în ceea ce privește volumul de distribuție exprimat în l/kg.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu cancer, după administrarea prin perfuzie intravenoasă de palonosetron în doză de 20 mcg/kg în decurs de 15 minute și la pacienții adulți cu cancer cărora li s-au administrat doze de palonosetron de 3 și 10 mcg/kg, prin injecție intravenoasă în bolus.

	Pacienți copii și adolescenți cu cancer ^a				Pacienți adulți cu cancer ^b	
	<2 ani	2 și <6 ani	6 și <12 ani	12 și <17 ani	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
ASC _{0-∞} , ore 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} , ore	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
Clearance ^c , l/oră/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)
Volum de distribuție ^{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 Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția t_{1/2}, care este exprimat prin valori mediane.

^b Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie aritmetică (DS)

^c Clearance-ul și volumul de distribuție la pacienții copii și adolescenți au fost calculate pentru grupurile cu doze de 10 mcg/kg și 20 mcg/kg combinat și sunt ajustate în funcție de greutate. La adulți, valorile diferite ale dozelor sunt indicate în titlul coloanei.

^d Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat V_{ss} (starea de echilibru), în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat V_z (eliminare).

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu afectează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Insuficiența renală severă determină diminuarea clearance-ului renal, dar, cu toate acestea, clearance-ul total al acestor pacienți este similar cu cel al voluntarilor sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice despre pacienți hemodializați.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu afectează în mod semnificativ clearance-ul total al palonosetronului, comparativ cu voluntarii sănătoși. Cu toate că timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal și expunerea sistemică medie ale palonosetronului au valori crescute la pacienții cu insuficiență hepatică severă, acestea nu fac necesară reducerea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile non-clinice au evidențiat că palonosetronul, doar în concentrații foarte mari, poate determina blocarea canalelor ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și prelungeste durata potențialului de acțiune.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 4.6).

Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 30 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om) administrate zilnic, timp de doi ani, au determinat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, neoplaziilor endocrine (tiroidiene, hipofizare, pancreatice, medulosuprarenaliene) și a tumorilor cutanate la șobolan dar nu la șoarece. Mecanismele care stau la baza acestor efecte nu sunt pe deplin înțelese, dar având în vedere dozele mari utilizate și deoarece palonosetron este destinat administrării în doze unice la om, aceste descoperiri nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.
După deschiderea flaconului, trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon tubular tip I din sticlă transparentă, de 6 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă de tip flip-off din aluminiu.

Disponibil în cutii cu 1 flacon care conține 5 ml de soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1104/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 mai 2016

Data ultimei reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Limited
Ground floor, Sage House
319, Pinner Road, North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Marea Britanie

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palonosetron Accord 250 micrograme soluție injectabilă
palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat) în 5 ml (50 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, edetat disodic, hidroxid de sodiu, acid clorhidric concentrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon a 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1104/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Palonosetron Accord 250 micrograme soluție injectabilă
palonosetron

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mcg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Palonosetron Accord 250 micrograme soluție injectabilă palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Palonosetron Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Palonosetron Accord
3. Cum se administrează Palonosetron Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Palonosetron Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Palonosetron Accord și pentru ce se utilizează

Palonosetron Accord aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de antagoniști ai serotoninei (5HT₃).

Acestea au capacitatea de a bloca acțiunea unei substanțe chimice, serotonina, care poate provoca greață și vărsături.

Palonosetron Accord este utilizat pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor asociate cu chimioterapia anticancerosă la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 1 lună.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Palonosetron Accord

Nu utilizați Palonosetron Accord:

- dacă sunteți alergic la palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Palonosetron Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți obstrucție intestinală acută sau antecedente de constipație repetată.
- dacă utilizați Palonosetron Accord concomitent cu alte medicamente care pot să determine un ritm cardiac anormal, cum sunt amiodarona, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, eritromicina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina, domperidona.
- dacă aveți antecedente personale sau familiale de modificări ale ritmului inimii (prelungirea intervalului QT)
- dacă aveți alte probleme la inimă.

- dacă prezentați dezechilibre ale anumitor minerale în sânge, cum sunt potasiul și magneziul, care nu au fost tratate.

Nu se recomandă utilizarea Palonosetron Accord în zilele care urmează chimioterapiei, cu excepția cazului în care primiți un alt ciclu chimioterapic.

Palonosetron Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, incluzând:

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) utilizați pentru tratamentul depresiei și/sau anxietății, incluzând fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, escitalopramul. IRSN (inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei) utilizați pentru tratamentul depresiei și/sau anxietății, incluzând venlafaxina, duloxetina.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, medicul dumneavoastră nu vă va administra Palonosetron Accord decât dacă este neapărat necesar.

Nu se știe dacă Palonosetron Accord va produce vreun efect dăunător când este utilizat în timpul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă Palonosetron Accord apare în laptele matern.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza Palonosetron Accord.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Palonosetron Accord poate provoca amețeli sau oboseală. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți instrumente sau utilaje.

Palonosetron Accord conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Palonosetron Accord

În mod normal, Palonosetron Accord este injectat de către un medic sau o asistentă medicală, cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei.

Adulți

Doza recomandată de Palonosetron Accord este de 250 micrograme, administrată sub formă de injecție rapidă într-o venă.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)

Medicul va decide doza în funcție de greutatea corporală; cu toate acestea, doza maximă este de 1500 micrograme.

Palonosetron Accord va fi administrat sub formă de perfuzie lentă într-o venă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adulți

Frecvente:

pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap
- amețeli
- constipație și diaree.

Mai puțin frecvente:

pot afecta până la 1 din 100 persoane

- tensiune arterială mare sau mică
- frecvență anormală a ritmului inimii sau lipsa fluxului de sânge la inimă
- schimbarea culorii venelor și/sau venele devin mai mari
- concentrație anormal de crescută sau de scăzută a potasiului în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge sau zahăr în urină
- concentrație scăzută a calciului în sânge
- concentrație crescută a pigmentului bilirubină în sânge
- concentrații crescute ale anumitor enzime ale ficatului
- stare de euforie sau senzație de anxietate
- somnolență sau tulburări de somn
- diminuarea sau pierdere a poftei de mâncare
- stare de slăbiciune, stare de oboseală, febră sau simptome asemănătoare gripei
- senzații de amorțeală, arsură, înțepătură sau furnicături pe piele
- erupție trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime
- afectare a vederii sau iritație la nivelul ochilor
- rău de mișcare
- senzație de țiuit în urechi
- sughiț, flatulență, uscăciune a gurii sau indigestie,
- durere abdominală (de stomac)
- dificultate la urinare
- durere articulară
- aspecte anormale ale electrocardiografei (prelungirea intervalului QT)

Foarte rare:

pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- reacții alergice la Palonosetron Accord.

Semnele pot include umflături ale buzelor, feței, limbii sau gâtului, respirație dificilă sau leșin; puteți observa de asemenea o erupție nodulară pe piele, care provoacă mâncărime (urticarie), senzație de arsură sau durere la locul injecției.

Copii și adolescenți:

Frecvente:

pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap

Mai puțin frecvente:

pot afecta până la 1 din 100 persoane

- amețeli
- mișcări convulsive ale corpului

- bătăi anormale ale inimii
- tuse și dificultăți de respirație
- sângerare din nas
- erupție trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime sau urticarie
- febră
- durere la locul de perfuzie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Palonosetron Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Numai pentru utilizare unică, a se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Palonosetron Accord

- Substanța activă este palonosetron (sub formă de clorhidrat). Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme. Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme.
- Celelalte componente sunt manitol, edetat disodic, citrat de sodiu, acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (Vezi pct. 2 Palonosetron Accord conține sodiu).

Cum arată Palonosetron Accord și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă de Palonosetron Accord este limpede, incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă, de 6 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă de tip flip-off din aluminiu. Fiecare flacon conține o doză.

Mărime de ambalaj: un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanți

Accord Healthcare Limited
Ground floor, Sage House

319, Pinner Road, North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Marea Britanie

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.