

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palonosetron Accord 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Κάθε φιαλίδιο 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

pH: Μεταξύ 3,0 και 3,9

Ωσμωμοριακότητα: 260-320 mOsm/l

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Palonosetron Accord ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου,
- την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

Το Palonosetron Accord ενδείκνυται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μήνα και άνω για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου και την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Palonosetron Accord πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης υπό την κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες*

250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η ένεση Palonosetron Accord θα πρέπει να χορηγείται για διάρκεια 30 δευτερολέπτων.

Η αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που προκαλούνται από έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη ενός κορτικοστεροειδούς χορηγούμενου πριν από τη χημειοθεραπεία.

### *Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

*Παιδιά και Έφηβοι (ηλικίας 1 μήνα έως 17 ετών):*

20 μικρογραμμάρια/kg (η μέγιστη συνολική δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1.500 μικρογραμμάρια) παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών που ξεκινά περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μήνα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης στην πρόληψη της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

### *Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

### *Μειωμένη νεφρική λειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου οι οποίοι υφίστανται αιμοκάθαρση.

### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει το χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την χορήγηση. Σε συνδυασμό με τη χορήγηση παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμάρων, έχουν αναφερθεί δύο περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα τα οποία εξετάστηκαν, η παλονοσετρόνη δεν προκάλεσε κλινικώς σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Διενεργήθηκε μια συγκεκριμένη ενδεδειγμένη μελέτη των διαστημάτων QT/QTc σε υγιείς εθελοντές για οριστικά στοιχεία αποδεικνύοντας την επίδραση της παλονοσετρόνης στο QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Ωστόσο, όπως και με τους άλλους ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub>, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση παλονοσετρόνης σε ασθενείς που έχουν, ή είναι πιθανό να αναπτύξουν, επιμήκυνση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub>.

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που μοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

Το Palonosetron Accord δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δεν σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ., ουσιαστικά «δεν περιέχει νάτριο».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως με το CYP2D6, με ελάχιστα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει και δεν επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

##### Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Σε προκλινικές μελέτες, η παλονοσετρόνη δεν ανέστειλε την αντινεοπλασματική δραστηριότητα των πέντε χημειοθεραπευτικών παραγόντων, που εξετάστηκαν (σισπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραβίνη, δοξορουβικίνη και μιτομυκίνη C).

##### Μετοκλοπραμίδη

Σε μια κλινική μελέτη, δεν καταδείχθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση παλονοσετρόνης και συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης από του στόματος χορηγούμενης μετοκλοπραμίδης, η οποία είναι αναστολέας του CYP2D6.

##### Παράγοντες επαγωγής και αναστολής του CYP2D6

Σε ένα πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης, έχει καταδειχθεί ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην κάθαρση της παλονοσετρόνης όταν αυτή συγχρηγήθηκε με τους επαγωγείς του CYP2D6 (δεξαμεθαζόνη και ριφαμπικίνη) και τους αναστολείς (περιλαμβανομένης της αμιοδαρόνης, του celecoxib, της χλωροπρομαζίνης, της σιμετιδίνης, της δοξορουβικίνης, της φλουοξετίνης, της αλοπεριδόλης, της παροξετίνης, της κινιδίνης, της ρανιτιδίνης, της ριτοναβίρης, της σερατραλίνης ή της τερβιναφίνης).

##### Κορτικοστεροειδή

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με κορτικοστεροειδή.

##### Σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και των SNRIs).

##### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί ασφαλώς με αναλγητικά, αντιεμετικά/φάρμακα κατά της ναυτίας, αντισπασμωδικά και αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Για την παλονοσετρόνη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν μόνο

περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μεταφορά διαμέσου του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της παλαιοσετρόνης στην ανθρώπινη κύηση. Συνεπώς, η παλαιοσετρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν αυτό θεωρείται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

#### Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απέκκριση της παλαιοσετρόνης στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της παλαιοσετρόνης στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Επειδή η παλαιοσετρόνη είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, θα πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 250 μικρογραμμάρων (σύνολο 633 ασθενών) οι πιο συχνά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που είναι δυνατόν τουλάχιστον να σχετίζονται με την παλαιοσετρόνη, ήταν κεφαλαλγία (9 %) και δυσκοιλιότητα (5 %).

Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οι οποίες είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με την παλαιοσετρόνη. Αυτές ταξινομήθηκαν ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) ή όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται πιο κάτω με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (≥1/1.000 έως <1/100)	Πολύ σπάνιες ΑΕ° (<1/10.000)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, αναφυλαξία, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και σοκ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερκαλιαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού, υποασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, ανορεξία, υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος, ευφορία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	Υπνηλία, αύπνια, παραισθησία, υπερυπνία, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμικός ερεθισμός, αμβλυωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Νόσος των κινήσεων, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, έκτακτες συστολές, ισχαιμία του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική αρρυθμία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση, φλεβική δυσχρωμία, διάταση φλεβών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγγας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα, διάρροια	Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα με κνησμό	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, γλυκοζουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αδυναμία, πυρεξία, κόπωση, εξάψεις, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης*
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα	

		τρανσαμινασών-, παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ	
--	--	-------------------------------------------------	--

° από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

\* περιλαμβάνει τα ακόλουθα: καύσος, σκλήρυνση, ενόχληση και πόνος

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από μέτρια ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, 402 ασθενείς έλαβαν εφάπαξ δόση παλονοσετρόνης (3, 10 ή 20 mcg/kg). Οι ακόλουθες συχνές ή όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την παλονοσετρόνη, καμία δεν αναφέρθηκε σε συχνότητα >1%.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, δυσκινησία
Καρδιακή διαταραχή		Διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαταραχή αγωγιμότητας, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, δύσπνοια, επίσταξη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, διαταραχή δέρματος, κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, άλγος της θέσης έγχυσης, αντίδραση της θέσης έγχυσης, άλγος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν παλονοσετρόνη για έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι και 6 mg σε κλινικές μελέτες ενηλίκων. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση παρουσίασε επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρόμοια σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες δόσης και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανταπόκρισης στη δόση. Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας με παλονοσετρόνη, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνει με υποστηρικτική φροντίδα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αιμοκάθαρσης, ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία υπερδοσολογίας με παλονοσετρόνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT<sub>3</sub>), κωδικός ATC: A04AA05

Η παλονοσετρόνη είναι ένας επιλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT<sub>3</sub>. Σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1132 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία που περιελάμβανε σισπλατίνη  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη  $\leq 1.500$  mg/m<sup>2</sup> και δοξορουβικίνη  $>25$  mg/m<sup>2</sup>, δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg (χρόνος ημιζωής 4 ώρες) ή δολασετρόνη 100 mg (χρόνος ημιζωής 7,3 ώρες)) χορηγούμενα ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 667 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, που περιελάμβανε σισπλατίνη  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, κυκλοφωσφαμίδη  $>1.500$  mg/m<sup>2</sup> και δακαρβαζίνη, οι δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως την Ημέρα 1. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε προφυλακτικά πριν από τη χημειοθεραπεία σε 67 % των ασθενών.

Οι βασικές μελέτες δεν προορίζονταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε περιπτώσεις καθυστερημένης έναρξης της ναυτίας και του έμετου. Η αντιεμετική δράση μελετήθηκε μεταξύ 0-24 ωρών, 24-120 ωρών και 0-120 ωρών. Αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία και της μελέτης σχετικά με την έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Η παλονοσετρόνη ήταν μη κατώτερη έναντι των παραγόντων σύγκρισης στην οξεία φάση του έμετου τόσο στην περίπτωση της μετρίως εμετογόνου όσο και στην περίπτωση της υψηλά εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μολονότι η συγκριτική αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε πολλαπλούς κύκλους δεν έχει καταδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 875 ασθενείς οι οποίοι περιλαμβάνονταν στις 3 δοκιμές Φάσης III συνέχισαν να συμμετέχουν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και έλαβαν θεραπεία με παλονοσετρόνη 750 μικρογραμμάρια για μέχρι και 9 επιπρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η συνολική ασφάλεια δράσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.



**Πίνακας 1: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίνονται ανά ομάδα θεραπείας και φάση στη μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>a</sup> έναντι οντανσετρόνης**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 189)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI<sup>b</sup></b>				
0 – 24 ώρες	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ώρες	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ώρες	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ώρες	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ώρες	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ώρες	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ώρες	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>b</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης.

<sup>c</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

**Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>a</sup> έναντι δολασετρόνης.**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 185)	Δολασετρόνη 100 milligrams (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI<sup>b</sup></b>				
0 – 24 ώρες	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ώρες	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ώρες	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ώρες	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ώρες	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ώρες	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ώρες	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>b</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του – 15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης

<sup>c</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

**Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη υψηλώς εμετογόνου χημειοθεραπείας<sup>a</sup> έναντι οντανσετρόνης.**

	Παλονοσετρόνη 250 μικρογραμμάρια (n= 223)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI<sup>b</sup></b>				
0 – 24 ώρες	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ώρες	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ώρες	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ώρες	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ώρες	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p<sup>c</sup></b>				
0 – 24 ώρες	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ώρες	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ώρες	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

<sup>b</sup> Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατώτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του – 15 % καταδεικνύει μη κατώτερότητα ανάμεσα στην παλονοσετρόνη και στον παράγοντα σύγκρισης

<sup>c</sup> Δοκιμή  $\chi^2$ . Επίπεδο σημαντικότητας στο  $\alpha=0,05$ .

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στην αρτηριακή πίεση, στον καρδιακό ρυθμό, και στις παραμέτρους του ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QTc ήταν συγκρίσιμη με την οντανσετρόνη και τη δολασετρόνη σε κλινικές μελέτες CINV. Σε μη κλινικές μελέτες η παλονοσετρόνη διαθέτει την ικανότητα να αναστέλλει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επαναπόλωση και να παρατείνει τη διάρκεια δυναμικού δράσης.

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη ελεγχόμενη με placebo και θετική (moxifloxacin) σε ενήλικες άντρες και γυναίκες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων ΗΚΓ στην χορηγούμενη παλονοσετρόνη ενδοφλεβίως σε εφάπαξ δόσεις 0,25, 0,75 ή 2,25 mg σε 221 υγιή άτομα. Η μελέτη απέδειξε ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στη διάρκεια του διαστήματος QT/QTc καθώς και σε οποιοδήποτε άλλο διάστημα του ΗΚΓ σε δόσεις μέχρι 2,25 mg. Δεν καταδείχθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στην καρδιακή επαναπόλωση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Πρόληψη ναυτίας και εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία (CINV):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 3 mcg/kg και 10 mcg/kg διερευνήθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 72 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (12 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (31 ασθενείς) και 12 έως 17 ετών (29 ασθενείς), που έλαβαν ισχυρή ή μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε κανένα από τα δύο επίπεδα δόσης. Η πρωτεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών με πλήρη απόκριση (CR, που ορίζεται ως κανένα επεισόδιο εμέτου και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα μετά από δόση παλονοσετρόνης 10 mcg/kg σε σύγκριση με δόση παλονοσετρόνης 3 mcg/kg ήταν 54,1% και 37,1% αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο απεδείχθη σε μια δεύτερη βασική δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση παλονοσετρόνης έναντι ενός ενδοφλέβιου σχήματος οντανσετρόνης. Συνολικά 493 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας από 64 ημερών έως 16,9 ετών, που λάμβαναν μέτρια (69,2%) ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία (30,8%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παλονοσετρόνη 10 mcg/kg (μέγιστο 0,75 mg), παλονοσετρόνη 20 mcg/kg (μέγιστο 1,5 mg) ή οντανσετρόνη (3 x 0,15 mg/kg, μέγιστη συνολική δόση 32 mg) 30 λεπτά πριν από την έναρξη της εμετογόνου χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (78,5%) μεταξύ όλων των ομάδων θεραπειών. Στις χορηγούμενες εμετογόνες χημειοθεραπείες περιλαμβάνονταν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη (<1.500 mg/m<sup>2</sup>), ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη, δακτινομυκίνη, καρβοπλατίνη και δαουνορουβικίνη. Χορηγήθηκε ενισχυτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης, στη χημειοθεραπεία στο 55% των ασθενών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην οξεία φάση του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας, που ορίστηκε ως καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην απόδειξη μη κατωτερότητας της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια οντανσετρόνη. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 97,5% για τη διαφορά σε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης μείον την ενδοφλέβια οντανσετρόνη ήταν μεγαλύτερη από -15%. Στις ομάδες παλονοσετρόνης 10 mcg/kg, 20 mcg/kg και οντανσετρόνης, το ποσοστό των ασθενών με CR<sub>0-24h</sub> ήταν 54,2%, 59,4% και 58,6%. Δεδομένου ότι το διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% (έλεγχος Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση) της διαφοράς σε CR<sub>0-24h</sub> μεταξύ της παλονοσετρόνης 20 mcg/kg και της οντανσετρόνης ήταν [-11,7%, 12,4%], η δόση παλονοσετρόνης 20 mcg/kg απεδείχθη μη κατώτερη της οντανσετρόνης.

Ενώ η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν υψηλότερη δόση παλονοσετρόνης από ό,τι οι ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία, το προφίλ ασφάλειας είναι συνεπές με το τεκμηριωμένο προφίλ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Πληροφορίες φαρμακοκινητικής παρέχονται στην παράγραφο 5.2.

#### Πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV):

Διεξήχθησαν δύο παιδιατρικές δοκιμές. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 1 mcg/kg και 3 mcg/kg συγκρίθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 150 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (7 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (96 ασθενείς) και 12 έως 16 ετών (47 ασθενείς), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπευτικής αγωγής. Η αναλογία ασθενών χωρίς έμετο κατά τη διάρκεια 0-72 ωρών μετεγχειρητικά ήταν όμοια μετά από δόση παλονοσετρόνης 1 mcg/kg ή 3 mcg/kg (88% έναντι 84%).

Η δεύτερη παιδιατρική δοκιμή ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, εφάπαξ δόσης μελέτη μη κατωτερότητας, που συνέκρινε την ενδοφλέβια παλονοσετρόνη (1 mcg/kg, μέγιστο 0,075 mg) έναντι της ενδοφλέβιας οντανσετρόνης. Συνολικά συμμετείχαν 670 παιδιατρικοί χειρουργικοί ασθενείς, ηλικίας από 30 ημερών έως 16,9 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η πλήρης ανταπόκριση (CR: καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση αντιεμετικής φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση επετεύχθη στο 78,2% των ασθενών στην ομάδα της παλονοσετρόνης και το 82,7% στην ομάδα της οντανσετρόνης. Δεδομένου του προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας της τάξης του -10%, το στατιστικό διάστημα εμπιστοσύνης μη κατωτερότητας κατά Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση για τη διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πλήρης ανταπόκριση (CR), ήταν [-10,5, 1,7%], συνεπώς δεν απεδείχθη μη κατωτερότητα. Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφαλείας για αμφοτέρες τις ομάδες θεραπειών.

Παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, μια αρχική πτώση στις συγκεντρώσεις πλάσματος ακολουθείται από αργή απομάκρυνση από τον οργανισμό με μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης περίπου 40 ωρών. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου-συγκέντρωσης ( $AUC_{0-\infty}$ ) είναι γενικώς δοσοαναλογικά στη δοσολογική περιοχή των 0,3–90 mcg/kg σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης της παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά κάθε δεύτερη μέρα για 3 δόσεις σε 11 ασθενείς με καρκίνο των όρχεων, η μέση ( $\pm$  SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 ως την Ημέρα 5 ήταν  $42 \pm 34$  %. Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά ημερησίως για 3 ημέρες σε 12 υγιή άτομα, η μέση ( $\pm$  SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 στην Ημέρα 3 ήταν  $110 \pm 45$  %.

Οι φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υποδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση ( $AUC_{0-\infty}$ ) ενδοφλέβιας δόσης παλονοσετρόνης 0,25 mg χορηγούμενης μια φορά ημερησίως για 3 συνεχόμενες μέρες ήταν παρόμοια με μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 0,75 mg, παρόλο που η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος  $C_{max}$  της εφάπαξ δόσεως 0,75 mg ήταν ψηλότερη.

### Κατανομή

Η παλονοσετρόνη στην ενδεδειγμένη δοσολογία κατανέμεται ευρέως στον οργανισμό με όγκο κατανομής περίπου 6,9 ως 7,9 l/kg. 62 % περίπου της παλονοσετρόνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η παλονοσετρόνη απομακρύνεται δια της διπλής οδού, δηλαδή το 40 % περίπου απομακρύνεται διαμέσου των νεφρών και περίπου το 50 % μεταβολίζεται για την παραγωγή δύο κύριων μεταβολιτών που έχουν λιγότερο από το 1 % της δραστηριότητας ανταγωνιστή του υποδοχέα 5HT<sub>3</sub> που έχει η παλονοσετρόνη. Οι μελέτες μεταβολισμού *in-vitro* έχουν δείξει ότι το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων CYP2D6. Η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

### Αποβολή

Κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 10 μικρογραμμάρια/kg [<sup>14</sup>C]-παλονοσετρόνης, το 80 % περίπου της δόσης ανακτήθηκε εντός 144 ωρών στα ούρα με την παλονοσετρόνη να αντιπροσωπεύει το 40 % περίπου της χορηγηθείσας δόσης, ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση βλωμού σε υγιή άτομα, η συνολική κάθαρση της παλονοσετρόνης του οργανισμού ήταν  $173 \pm 73$  ml/min και η νεφρική κάθαρση ήταν  $53 \pm 29$  ml/min. Η χαμηλή ολική κάθαρση σώματος και ο μεγάλος όγκος κατανομής οδήγησαν σε καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης στο πλάσμα περίπου 40 ώρες. Δέκα τοις εκατό των ασθενών έχουν μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης μεγαλύτερη των 100 ωρών.

### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Φύλο

Το φύλο δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση με βάση το φύλο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης παλονοσετρόνης ελήφθησαν από ένα υποσύνολο παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο (n=280) που έλαβαν 10 mcg/kg ή 20 mcg/kg. Όταν η δόση αυξήθηκε από 10 mcg/kg σε 20 mcg/kg παρατηρήθηκε δοσοαναλογική αύξηση στη μέση AUC. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ δόσης 20 mcg/kg παλονοσετρόνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_T$ ) που αναφέρθηκαν στο τέλος της έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών ήταν εξαιρετικά μεταβλητές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και έτειναν να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς ηλικίας < 6 ετών από ό,τι σε μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος ημιζωής ήταν 29,5 ώρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και κυμάνθηκε από περίπου 20 έως 30 ώρες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων μετά τη χορήγηση δόσης 20mcg/kg.

Η συνολική κάθαρση του οργανισμού (L/h/kg) σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ενηλίκων. Δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές στον όγκο κατανομής όταν εκφράζεται ως L/kg.

**Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές Παράμετροι σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Καρκίνο μετά από ενδοφλέβια έγχυση δόσης 20 mcg/kg παλονοσετρόνης για 15 λεπτά και Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο που λαμβάνουν δόσεις παλονοσετρόνης 3 και 10 mcg/kg με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus).**

	Παιδιατρικοί Ασθενείς με Καρκίνο <sup>a</sup>				Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο <sup>b</sup>	
	<2 ετών	2 έως <6 ετών	6 έως <12 ετών	12 έως <17 ετών	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , ώρες	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
Κάθαρση <sup>γ</sup> , 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)
Όγκος κατανομής <sup>γ, δ</sup> , 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)

<sup>a</sup> Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Γεωμετρικός Μέσος (CV) εκτός από τον T<sub>1/2</sub> που είναι διάμεσες τιμές.

<sup>b</sup> Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Αριθμητικός μέσος (SD)

<sup>γ</sup> Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίστηκαν από αμφοτέρες τις ομάδες δόσης των 10 και 20 mcg/kg σε συνδυασμό και έχουν προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος. Σε ενήλικες, τα διαφορετικά επίπεδα δόσης αναφέρονται στον τίτλο της στήλης.

<sup>δ</sup> Ο V<sub>ss</sub> αναφέρεται για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ ο V<sub>z</sub> αναφέρεται για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο.

#### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η ήπια ως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μειώνει τη νεφρική κάθαρση,

ωστόσο, η συνολική κάθαρση του οργανισμού σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

#### *Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Η μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση ολόκληρου του οργανισμού από την παλνοσετρόνη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ η καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης και η μέση συστηματική έκθεση της παλνοσετρόνης είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δοσολογίας.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλνοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο-και επανα-πόλωση και μπορεί να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η παλνοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλνοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 30 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, στην υπόφυση, στο πάγκρεας, και στο μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή η παλνοσετρόνη προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη,  
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό,  
Κιτρικό νάτριο,  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας,  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH),  
Συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH),  
Ενέσιμο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια  
Εφόσον ανοιχθεί το φιαλίδιο, χρησιμοποιήστε το αμέσως και απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυλινδρικό, διάφανο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I των 6 ml, κλεισμένο με πώμα από ελαστικό χλωροβουτυλίου και σφραγισμένο με αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου.

Διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου διαλύματος 5 ml.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για εφάπαξ χρήση μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1104/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου, 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Limited  
Ground Floor Sage House  
319, Pinner Road, North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Ηνωμένο Βασίλειο

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palonosetron Accord 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα  
παλονοσετρόνη (ως υδροχλωρική)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική) στα 5 ml (50 μικρογραμμάρια/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, υδροξείδιο του νατρίου, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ, ενέσιμο ύδωρ.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1 φιαλίδιο x 5 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για εφάπαξ χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τυχόν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1104/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Palonosetron Accord 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα  
παλονοσετρόνη (ως υδροχλωρική)

Για ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

250 mcg/5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Palonosetron Accord 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα παλονοσετρόνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Palonosetron Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Palonosetron Accord
3. Πώς χορηγείται το Palonosetron Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Palonosetron Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Palonosetron Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Palonosetron Accord ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστών ως ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT<sub>3</sub>).

Αυτά έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη δράση της χημικής ουσίας σεροτονίνης που μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο.

Το Palonosetron Accord χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπευτική αγωγή του καρκίνου σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω του ενός μήνα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Palonosetron Accord

##### Μην χρησιμοποιήσετε το Palonosetron Accord:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην παλονοσετρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Palonosetron Accord

- Εάν εσείς έχετε οξεία απόφραξη του εντέρου ή ιστορικό επαναλαμβανόμενης δυσκοιλιότητας.
- Εάν χρησιμοποιείτε το Palonosetron Accord επιπρόσθετα με άλλα φάρμακα, αυτό μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, φάρμακα όπως αμιοδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, γλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη, δομπεριδόνη.
- Εάν έχετε κάποιο προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό αλλοίωσης του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνσης του διαστήματος QT).
- Εάν έχετε άλλα καρδιακά προβλήματα.

- Εάν έχετε μια διαταραχή του ισοζυγίου ορισμένων μετάλλων στο αίμα σας, όπως του καλίου και του μαγνησίου, η οποία δεν έχει διορθωθεί.

Δεν ενδείκνυται να παίρνετε το Palonosetron Accord κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εκτός και αν λαμβάνετε άλλο κύκλο χημειοθεραπείας.

### **Άλλα φάρμακα και Palonosetron Accord**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων:

SSRIs (επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και/ή του άγχους συμπεριλαμβανομένης της φλουοξετίνης, της παροξετίνης, της σεφτραλίνης, της φλουβοξαμίνης, της σιταλοπράμης, της εσιταλοπράμης

SNRIs (αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και/ή του άγχους συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαξίνης και της ντουλοξετίνης.

### **Κύηση και θηλασμός**

#### **Κύηση**

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ο γιατρός σας δεν θα σας χορηγήσει το Palonosetron Accord εκτός και αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό αν το Palonosetron Accord προκαλεί οποιοσδήποτε επιβλαβείς επιδράσεις όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

#### **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό αν το Palonosetron Accord ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού χρησιμοποιήσετε το Palonosetron Accord.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Palonosetron Accord μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή κόπωση. Εάν σας επηρεάσει, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Palonosetron Accord**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ., ουσιαστικά «δεν περιέχει νάτριο».

### **3. Πώς χορηγείται το Palonosetron Accord**

Συνήθως ένας γιατρός ή νοσηλεύτης χορηγεί την ένεση Palonosetron Accord 30 λεπτά περίπου πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

#### **Ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση του Palonosetron Accord είναι 250 μικρογραμμάρια χορηγούμενα ως ταχεία ένεση εντός μίας φλέβας.

#### **Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 1 μήνα έως 17 ετών)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη δόση, ανάλογα με το σωματικό βάρος, ωστόσο η μέγιστη δόση είναι 1.500 μικρογραμμάρια.

Το Palonosetron Accord θα χορηγείται ως αργή έγχυση εντός μίας φλέβας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Ενήλικες**

###### **Συχνές**

*αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα*

- κεφαλαλγία
- ζάλη
- δυσκοιλιότητα και διάρροια.

###### **Όχι συχνές**

*αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα*

- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός ή έλλειψη ροής αίματος στην καρδιά
- αλλαγή στο χρώμα των φλεβών/ διεύρυνση των φλεβών
- μη φυσιολογικά υψηλά ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα ή σακχάρου στα ούρα
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων
- ευφορία ή αίσθημα άγχους
- υπνηλία ή δυσκολία στον ύπνο
- μείωση ή απώλεια της ορέξεως
- αδυναμία, κόπωση, πυρετός ή συμπτώματα γρίπης
- μούδιασμα, αίσθηση καύσου, μυρμηκίασης του δέρματος
- δερματικό εξάνθημα με κνησμό
- μείωση της όρασης ή ερεθισμός των ματιών
- νόσος από μετακινήσεις
- εμβοές στα αυτιά
- λόξυγγας, μετεωρισμός, ξηροστομία ή δυσπεψία
- κοιλιακός (στομαχικός) πόνος
- δυσκολία στην ενούρηση
- πόνος στις αρθρώσεις
- ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφήματος (επιμήκυνση διαστήματος QT)

###### **Πολύ σπάνιες**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα*

Αλλεργικές αντιδράσεις στο Palonosetron Accord.

Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα των χειλέων, του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή ή λιποθυμία, θα μπορούσατε επίσης να παρατηρήσετε κάποιο οζώδες εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση), κάψιμο ή πόνο στο σημείο της ένεσης.

##### **Παιδιά και έφηβοι**

###### **Συχνές**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα*

- κεφαλαλγία

### Όχι συχνές

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

- ζάλη
- σπασμωδική κίνηση σώματος
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- βήχας και δύσπνοια
- ρινορραγία
- κνησμώδες δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση
- πυρετός
- πόνος στη θέση έγχυσης

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Palonosetron Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μίας χρήσης μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Palonosetron Accord**

- Η δραστική ουσία είναι η παλονοσετρόνη (ως υδροχλωρική). Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης. Ένα φιαλίδιο των 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (ανατρέξτε στην ενότητα 2 για την περιεκτικότητα του νατρίου), το κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, το υδροξείδιο του νατρίου (ανατρέξτε στην ενότητα 2 για την περιεκτικότητα του νατρίου), το συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ και το ενέσιμο ύδωρ.

### **Εμφάνιση του Palonosetron Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το ενέσιμο διάλυμα Palonosetron Accord είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα που διατίθεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml, κλεισμένο με πώμα από ελαστικό χλωροβουτυλίου και σφραγισμένο με αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία δόση.

Συσκευασία του ενός φιαλιδίου

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστές**

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**Παρασκευαστές**

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>