

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palonosetron Accord 250 mikrogramů injekční roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje palonosetronum 50 mikrogramů (ve formě palonosetroni hydrochloridum). Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje palonosetronum 250 mikrogramů (ve formě palonosetroni hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez cizích částic.

pH 3,0 až 3,9

osmolarita 260-320 mOsm/l

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Palonosetron Accord je indikován u dospělých k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů,
- prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

Palonosetron Accord je indikován u pediatrických pacientů od 1 měsíce a starších k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Palonosetron Accord se má používat pouze před podáním chemoterapie. Tento léčivý přípravek musí být podán zdravotnickým pracovníkem pod příslušným lékařským dohledem.

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Dávka 250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Palonosetron Accord se musí podávat injekcí 30 sekund.

Účinnost palonosetronu v prevenci nauzey a zvracení vyvolaného vysoce emetogenní chemoterapií lze zvýšit přidáním kortikosteroidu podávaného před chemoterapií.

##### *Starší populace*

U starších osob není nutné dávku nijak upravovat.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Pro pacienty v konečném stadiu onemocnění ledvin podstupující hemodialýzu nejsou k dispozici žádné údaje.

### *Pediatrická populace*

#### *Děti a dospívající (od 1 měsíce do 17 let):*

Dávka 20 µg/kg (maximální celková dávka nemá překročit 1500 mikrogramů) palonosetronu se podává jako samostatná intravenózní infuze v délce 15 minut přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie.

Bezpečnost a účinnost palonosetronu u dětí mladších než 1 měsíc nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. O použití přípravku palonosetronu k prevenci nauzey a zvracení u dětí mladších než 2 roky existují pouze omezené údaje.

### Způsob podání

K intravenóznímu podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Prodloužení QT inervalu

V žádné testované hladině dávky neindukoval palonosetron klinicky relevantní prodloužení intervalu QTc. Ke zjištění definitivních údajů prokazujících vliv palonosetronu na QT/QTc byla provedena důkladná QT/QTc specifická studie na zdravých dobrovolnících (viz bod 5.1).

Nicméně, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT<sub>3</sub>, se musí při podávání palonosetronu u pacientů, u nichž došlo k prodloužení intervalu QT či je u nich takový vývoj pravděpodobný, postupovat opatrně. Tyto podmínky zahrnují pacienty, kteří mají v osobní či rodinné anamnéze prodloužení intervalu QT, abnormální hladiny elektrolytů, městnavé srdeční selhání, bradyarytmie, poruchy srdeční vodivosti, a pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení intervalu QT nebo abnormálním hladinám elektrolytů. Před podáním antagonistů 5-HT<sub>3</sub> je nutné napravit hypokalemii a hypomagnezémii.

### Interference se serotonergními léčivými přípravky

Při použití antagonistů 5-HT<sub>3</sub> buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se odpovídající sledování pacientů s ohledem na výskyt příznaků podobných příznakům serotoninového syndromu.

### Ostatní

Protože palonosetron může prodloužit dobu průchodu střevního obsahu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání léčiva sledovat.

V souvislosti s dávkou 750 mikrogramů palonosetronu byly hlášeny dva případy zácpy s nahromaděním stolice, které vyžadovaly hospitalizaci.

Palonosetron Accord se nemá používat k prevenci či léčbě nauzey a zvracení ve dnech následujících po chemoterapii, pokud to není ve spojitosti s podáním jiné chemoterapie.

#### Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Palonosetron je metabolizován převážně CYP2D6 s malým přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Na základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že palonosetron v klinicky významných koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

#### Chemoterapeutika

V předklinických studiích palonosetron neinhiboval protinádorovou aktivitu pěti testovaných chemoterapeutik (cisplatina, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin a mitomycin C).

#### Metoklopramid

V klinické studii se neobjevila žádná významná farmakokinetická interakce mezi jednotlivou intravenózní dávkou palonosetronu a ustálenou koncentrací perorálně podávaného metoklopramidu, který je inhibitorem CYP2D6.

#### Induktory a inhibitory CYP2D6

V populační farmakokinetické analýze se ukázalo, že souběžné podávání s induktory CYP2D6 (dexamethason a rifampicin) a inhibitory (včetně amiodaronu, celecoxibu, chlorpromazinu, cimetidinu, doxorubicinu, fluoxetinu, haloperidolu, paroxetinu, chinidinu, ranitidinu, ritonaviru, sertralinu nebo terbinafinu) nemělo žádný významný vliv na clearance palonosetronu.

#### Kortikosteroidy

Palonosetron byl bezpečně podáván s kortikosteroidy.

#### Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI, SNRI)

Po souběžném podávání antagonistů 5-HT<sub>3</sub> a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu.

#### Další léčivé přípravky

Palonosetron byl bezpečně podáván s analgetiky, antiemetiky/přípravky proti nevolnosti, spasmolytiky a anticholinergiky.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání palonosetronu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 5.3).

Neexistují žádné údaje o vlivu palonosetronu na těhotenství u člověka. Proto těhotné ženy nesmí palonosetron používat, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné.

#### Kojení

Protože neexistují žádné údaje o vylučování palonosetronu do mateřského mléka, kojení je třeba během léčby přerušit.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu palonosetronu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Protože palonosetron může vyvolat závrať, spavost či únavu, pacienti musí během řízení nebo obsluhy strojů postupovat opatrně.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Přehled bezpečnostního profilu

V klinických studiích u dospělých s dávkou 250 mikrogramů (celkem 633 pacientů) byly nejčastěji pozorované účinky, které bylo přinejmenším možné spojovat s palonosetronem, bolest hlavy (9 %) a zácpa (5 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky (NÚ), které možná či pravděpodobně souvisí s palonosetronem. Byly hodnoceny jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) nebo méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) nežádoucí účinky byly hlášeny postmarketingově.

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| <b>Třída orgánových systémů</b>                      | <b>Časté NÚ (≥1/100 až &lt;1/10)</b> | <b>Méně časté NÚ (≥1/1000 až &lt;1/100)</b>   | <b>Velmi vzácné NÚ (&lt;1/10000)</b>                                     |
|--|--------------------------------------|---|--|
| Poruchy imunitního systému                           |                                      |   | Hypersenzitivita, anafylaxe, anafylaktické / anafylaktoidní reakce a šok |
| Poruchy metabolismu a výživy                         |                                      | Hyperkalemie, metabolické poruchy, hypokalcemie, hypokalemie, anorexie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu                   |  |
| Psychiatrické poruchy                                |                                      | Úzkost, euforická nálada  |  |
| Poruchy nervového systému                            | Bolesti hlavy<br>závratě             | Somnolence, nespavost, parestezie, nadměrná ospalost, periferní senzická neuropatie   |  |
| Poruchy oka  |                                      | Podráždění očí, amblyopie   |  |
| Poruchy ucha a labyrintu                             |                                      | Kinetóza, tinnitus  |  |
| Srdeční poruchy                                      |                                      | Tachykardie, bradykardie, extrasystoly, myokardiální ischemie, tachykardie, sinusová arytmie, supraventrikulární extrasystoly |  |
| Cévní poruchy  |                                      | Hypotenze, hypertenze, diskolorace žil, rozšíření žil   |  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                                      | Škytavka  |  |
| Gastrointestinální poruchy                           | Zácpa<br>Průjem                      | Dyspepsie, bolest v krajině břišní, bolest v epigastriu, sucho v ústech, plynatost  |  |
| Poruchy jater a žlučových cest                       |                                      | Hyperbilirubinemie  |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |                                      | Alergická dermatitida, svědivá vyrážka  |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                                      | Artralgie   |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                                      | Retence moči, glykosurie  |  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |                                      | Astenie, pyrexie, únava, pocit horkosti, chřipce podobné onemocnění   | Reakce v místě vpichu*   |
| Vyšetření  |                                      | Zvýšené aminotransferázy, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu   |  |

\* Zahrnuje následující: pálení, otok, nepříjemné pocity a bolest

### Pediatrická populace

V pediatrických klinických studiích prevence nauzey a zvracení navozených středně nebo vysoce emetogenní chemoterapií, dostávalo 402 pacientů jednotlivou dávku palonosetronu (3, 10, nebo 20 µg/kg). Následující časté nebo méně časté nežádoucí účinky byly hlášeny po podání palonosetronu, žádný nebyl hlášený s frekvencí >1 %.

| <b>Třída orgánových systémů</b>            | <b>Časté NÚ (≥1/100 až &lt;1/10)</b> | <b>Méně časté NÚ (≥1/1000 až &lt;1/100)</b>   |
|--|--------------------------------------|---|
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy                         | Závrať, dyskineze   |
| Srdeční porucha                            |                                      | Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu, poruchy vedení, sinusová tachykardie |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                                      | Kašel, dušnost, epistaxe  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně              |                                      | Alergická dermatitida, svědění, kožní poruchy, kopřivka                             |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  |                                      | Pyrexie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, bolest                       |

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u pediatrických pacientů užívajících palonosetron po dobu až 4 cyklů chemoterapie.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V klinických studiích u dospělých byly použity dávky až 6 mg. Skupina s nejvyšší podávanou dávkou vykazovala podobný výskyt nežádoucích účinků ve srovnání se skupinami s jinými podávanými dávkami a nebyla pozorována závislost účinku na dávce. Nepravděpodobný případ předávkování palonosetronem je třeba řešit podpůrnou péčí. Studie s dialýzou nebyly prováděny, avšak díky velkému distribučnímu objemu je nepravděpodobné, že by dialýza byla efektivní léčbou při předávkování palonosetronem.

### Pediatrická populace

Nebyl hlášen žádný případ předávkování v pediatrických klinických studiích.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5HT<sub>3</sub>). ATC kód: A04AA05.

#### Mechanismus účinku

Palonosetron je selektivní vysokoafinitní antagonist 5HT<sub>3</sub> receptoru.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích celkem s 1132 pacienty užívajícími středně emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu  $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ , karboplatinu, cyklofosfamid  $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$  a doxorubicin  $>25 \text{ mg/m}^2$ , byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg (poločas 4 hodiny) nebo dolasetronem v dávce 100 mg (poločas 7,3 hodin), bez dexametazonu.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii celkem s 667 pacienty užívajícími vysoce emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu  $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ , cyklofosfamid  $>1500 \text{ mg/m}^2$  a dakarbazin, byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg. Před chemoterapií byl 67 % pacientů podáván profylakticky dexametazon.

Hlavní studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily účinnost palonosetronu při zpožděném nástupu nauzey a zvracení. Antiemetické působení bylo pozorováno během 0 až 24 hodin, 24 až 120 hodin a 0 až 120 hodin. Výsledky studií se střední emetogenní chemoterapií a studie s vysoce emetogenní chemoterapií jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Palonosetron nevykazoval non-inferioritu vůči srovnávaným léčivům v akutní fázi zvracení jak u středně, tak u vysoce emetogenního souboru.

Přestože se neprokázala v kontrolovaných klinických studiích komparativní účinnost palonosetronu ve vícenásobných cyklech, 875 pacientů zařazených ve třech klinických hodnoceních fáze 3 pokračovalo v otevřené studii bezpečnosti a bylo léčeno palonosetronem v dávce 750 mikrogramů až 9 dalších cyklů chemoterapie. Celková bezpečnost byla během všech cyklů zachována.

**Tabulka 1: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> citlivých na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.**

|   | Palonosetron 250<br>mikrogramů<br>(n= 189) | Ondansetron<br>32 miligramů<br>(n= 185) | Delta |                              |
|---|--|---|-------|------------------------------|
|   | %  | %                                       | %     |                              |
| <b>Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)</b> |  |   |       | <b>97,5 %</b>                |
| <b>CI<sup>b</sup></b>   |  |   |       |                              |
| 0-24 hodin  | 81,0                                       | 68,6                                    | 12,4  | [1,8 %, 22,8 %]              |
| 24-120 hodin  | 74,1                                       | 55,1                                    | 19,0  | [7,5 %, 30,3 %]              |
| 0-120 hodin   | 69,3                                       | 50,3                                    | 19,0  | [7,4 %, 30,7 %]              |
| <b>Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)</b>  |  |   |       | <b>hodnota</b>               |
| <b>p<sup>c</sup></b>  |  |   |       |                              |
| 0-24 hodin  | 76,2                                       | 65,4                                    | 10,8  | neuveďeno                    |
| 24-120 hodin  | 66,7                                       | 50,3                                    | 16,4  | 0,001                        |
| 0-120 hodin   | 63,0                                       | 44,9                                    | 18,1  | 0,001                        |
| <b>Bez nauzey (Likertova stupnice)</b>                        |  |   |       | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 0-24 hodin  | 60,3                                       | 56,8                                    | 3,5   | neuveďeno                    |
| 24-120 hodin  | 51,9                                       | 39,5                                    | 12,4  | neuveďeno                    |
| 0-120 hodin   | 45,0                                       | 36,2                                    | 8,8   | neuveďeno                    |

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

<sup>b</sup> Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

<sup>c</sup> Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .



**Tabulka 2: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti dolasetronu.**

|  | Palonosetron<br>250 mikrogramů<br>(n= 185) | Dolasetron<br>100 miligramů<br>(n= 191) | Delta |                              |
|--|--|---|-------|------------------------------|
|  | %  | %                                       | %     |                              |
| <b>Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)<br/>CI<sup>b</sup></b> |  |   |       | <b>97,5 %</b>                |
| 0-24 hodin   | 63,0                                       | 52,9                                    | 10,1  | [-1,7 %, 21,9 %]             |
| 24-120 hodin   | 54,0                                       | 38,7                                    | 15,3  | [3,4 %, 27,1 %]              |
| 0-120 hodin  | 46,0                                       | 34,0                                    | 12,0  | [0,3 %, 23,7 %]              |
| <b>Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)<br/>p<sup>c</sup></b>   |  |   |       | <b>hodnota</b>               |
| 0-24 hodin   | 57,1                                       | 47,6                                    | 9,5   | neuveдено                    |
| 24-120 hodin   | 48,1                                       | 36,1                                    | 12,0  | 0,018                        |
| 0-120 hodin  | 41,8                                       | 30,9                                    | 10,9  | 0,027                        |
| <b>Bez nauzey (Likertova stupnice)</b>   |  |   |       | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 0-24 hodin   | 48,7                                       | 41,4                                    | 7,3   | neuveдено                    |
| 24-120 hodin   | 41,8                                       | 26,2                                    | 15,6  | 0,001                        |
| 0-120 hodin  | 33,9                                       | 22,5                                    | 11,4  | 0,014                        |

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

<sup>b</sup> Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

<sup>c</sup> Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .

**Tabulka 3: Procentuální podíl pacientů<sup>a</sup> odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii s vysoce emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.**

|  | Palonosetron<br>250 mikrogramů<br>(n= 223) | Ondansetron<br>32 miligramů<br>(n= 221) | Delta |                              |
|--|--|---|-------|------------------------------|
|  | %  | %                                       | %     |                              |
| <b>Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)<br/>CI<sup>b</sup></b> |  |   |       | <b>97,5 %</b>                |
| 0-24 hodin   | 59,2                                       | 57,0                                    | 2,2   | [-8,8 %, 13,1 %]             |
| 24-120 hodin   | 45,3                                       | 38,9                                    | 6,4   | [-4,6 %, 17,3 %]             |
| 0-120 hodin  | 40,8                                       | 33,0                                    | 7,8   | [-2,9 %, 18,5 %]             |
| <b>Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)<br/>p<sup>c</sup></b>   |  |   |       | <b>hodnota</b>               |
| 0-24 hodin   | 56,5                                       | 51,6                                    | 4,9   | neuveďeno                    |
| 24-120 hodin   | 40,8                                       | 35,3                                    | 5,5   | neuveďeno                    |
| 0-120 hodin  | 37,7                                       | 29,0                                    | 8,7   | neuveďeno                    |
| <b>Bez nauzey (Likertova stupnice)</b>   |  |   |       | <b>hodnota p<sup>c</sup></b> |
| 0-24 hodin   | 53,8                                       | 49,3                                    | 4,5   | neuveďeno                    |
| 24-120 hodin   | 35,4                                       | 32,1                                    | 3,3   | neuveďeno                    |
| 0-120 hodin  | 33,6                                       | 32,1                                    | 1,5   | neuveďeno                    |

<sup>a</sup> Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

<sup>b</sup> Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi palonosetronem a srovnávaným léčivem.

<sup>c</sup> Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .

Vliv palonosetronu na krevní tlak, tep a EKG parametry včetně QTc intervalu byl při chemoterapii navozené nauzey a zvracení (CINV) v klinických studiích srovnatelný s ondansetronem a dolasetronem. V neklinických studiích vykazoval palonosetron schopnost blokovat iontové kanály účastnící se depolarizace a repolarizace komory, a prodlužovat trvání akčního potenciálu.

Vliv palonosetronu na QTc interval byl hodnocen u dospělých mužů a žen ve dvojité zasklepené randomizované paralelní studii kontrolované placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin). Cílem bylo zhodnotit vliv intravenózně podaného palonosetronu na EKG v jednotlivě podaných dávkách 0,25, 0,75 nebo 2,25 mg u 221 zdravých subjektů. Studie prokázala, že dávky do 2,25 mg nemají žádný vliv na QT/QTc ani na další intervaly EKG. Nebyly prokázány žádné klinicky významné změny tepu, atrioventrikulární (AV) vodivosti ani srdeční repolarizace.

#### Pediatrická populace

##### *Prevence chemoterapií navozené nauzey a zvracení (CINV):*

Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 10  $\text{mcg}/\text{kg}$  byla zkoumána v první klinické studii u 72 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (12 pacientů), 2 až 11 let (31 pacientů) a 12 až 17 let (29 pacientů), podstupujících vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii. U žádné ze zmíněných hladin dávek nebyla vznesena bezpečnostní znepokojení. Primární proměnnou účinnosti byl podíl pacientů s úplnou odpovědí (definovanou jako žádná emetická epizoda, bez použití záchranné medikace) během prvních 24 hodin po začátku podávání chemoterapie. Účinnost po podání palonosetronu v dávce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ve srovnání s palonosetronem v dávce 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  byla 54,1 %, respektive 37,1 %.

Účinnost palonosetronu v prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním byla prokázána v druhé non-inferioritní pivotní studii srovnávající jednotlivou intravenózní infuzi palonosetronu s intravenózním režimem ondansetronu. Celkem 493 pediatrických pacientů ve věku 64 dnů až 16,9 let, kteří dostávali středně (69,2 %) nebo vysoce (30,8 %) emetogenní chemoterapii, bylo léčeno palonosetronem 10 µg/kg (maximálně 0,75 mg), palonosetronem 20 µg/kg (maximálně 1,5 mg) nebo ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, maximální celková dávka 32 mg) 30 minut před začátkem emetogenní chemoterapie během Cyklu 1. V rámci všech léčebných skupin většina pacientů (78,5 %) nepodstupovala chemoterapii poprvé. Podávaná emetogenní chemoterapie zahrnovala doxorubicin, cyklofosfamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycin, karboplatinu a daunorubicin. Adjuvantní kortikosteroidy, včetně dexametazonu, byly podávány spolu s chemoterapií u 55 % pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (ÚO) v akutní fázi prvního cyklu chemoterapie, definovaná jako stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné léčby v prvních 24 hodinách od zahájení chemoterapie. Účinnost přípravku byla založena na prokázání non-inferiority intravenózního palonosetronu ve srovnání s intravenózním ondansetronem. Kritéria non-inferiority by byla splněna, pokud by spodní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl v hodnotách úplné odpovědi po podání intravenózního palonosetronu minus intravenózního ondansetronu byla vyšší než -15 %. Ve skupině palonosetronu 10 µg/kg, 20 µg/kg a ondansetronu byl podíl pacientů s ÚO<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % a 58,6 %. Protože 97,5% interval spolehlivosti (hodnota upravená Mantel-Haenszelovým testem) pro rozdíl mezi hodnotami ÚO<sub>0-24h</sub> palonosetronu 20 µg/kg a ondansetronu byl [-11,7 %, 12,4 %], dávka 20 µg/kg palonosetronu prokázala non-inferioritu k ondansetronu. I když tato studie prokázala, že pediatričtí pacienti potřebují vyšší dávku palonosetronu pro prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení než dospělí, jeho bezpečnostní profil odpovídá prokázanému profilu u dospělých (viz bod 4.8). Farmakokinetické informace jsou uvedeny v bodě 5.2.

#### *Prevence pooperační nauzey a zvracení (PONV):*

Byly provedeny dvě pediatrické klinické studie. Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 1 µg/kg a 3 µg/kg byla srovnávána v první klinické studii u 150 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (7 pacientů), 2 až 11 let (96 pacientů) a 12 až 16 let (47 pacientů), podstupujících elektivní operaci. V žádné z léčebných skupin nebyla vznesena žádná bezpečnostní znepokojení. Podíl pacientů bez emeze v období 0-72 hodin po operaci byl po podání palonosetronu v dávce 1 µg/kg nebo 3 µg/kg podobný (88 % vs. 84 %).

Druhá pediatrická klinická studie byla multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě zamaskovaná, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, non-inferioritní studie s paralelními skupinami s podáním jednotlivé dávky, srovnávající intravenózní palonosetron (1 µg/kg, maximálně 0,075 mg) oproti intravenóznímu ondansetronu. Do studie bylo zařazeno celkem 670 pediatrických chirurgických pacientů ve věku 30 dnů až 16,9 let. Primárního cílového parametru účinnosti, úplné odpovědi (ÚO: stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné antiemetické medikace) během prvních 24 hodin po operaci, bylo dosaženo u 78,2 % pacientů ve skupině s palonosetronem a u 82,7 % pacientů ve skupině s ondansetronem. Předem stanovená mez pro splnění non-inferiority byla -10 %, hodnota upravená Mantel-Haenszelovým statistickým non-inferioritním intervalem spolehlivosti pro rozdíl v primárním cíli, úplné odpovědi (ÚO), byla [-10,5, 1,7 %], a proto nebyla non-inferiorita prokázána. V žádné z léčebných skupin nebyly vzneseny žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po intravenózním podání po počátečním poklesu plazmatické koncentrace následuje pomalá eliminace z organismu se středním konečným eliminačním poločasem přibližně 40 hodin. Střední maximální plazmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC<sub>0-∞</sub>) jsou všeobecně přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 0,3-90 µg/kg u zdravých subjektů a u pacientů s nádorovým onemocněním.

U 11 pacientů s karcinomem varlat byl po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu každý druhý den v celkovém množství 3 dávek střední ( $\pm$ SO, směrodatná odchylka) nárůst plasmatické koncentrace  $42\pm 34\%$  ode dne 1 do dne 5. Po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu jednou denně po dobu 3 dnů 12ti zdravým subjektům byl střední ( $\pm$ SO) nárůst plasmatické koncentrace palonosetronu  $110\pm 45\%$  ode dne 1 do dne 3.

Simulace farmakokinetiky naznačují, že celková expozice ( $AUC_{0-\infty}$ ) po intravenózně podaném palonosetronu v dávce 0,25 mg jednou denně po dobu 3 po sobě následujících dnů byla podobná jako po jedné intravenózně podané dávce 0,75 mg, ačkoliv  $C_{max}$  jednotlivé dávky 0,75 mg byla vyšší.

### Distribuce

Palonosetron v doporučené dávce je široce distribuován v organismu s distribučním objemem přibližně 6,9 až 7,9 l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plasmatické proteiny.

### Biotransformace

Palonosetron je odbouráván dvojitou cestou, přibližně 40 % se odbourává ledvinami a dalších přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů, které mají méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty receptoru 5HT<sub>3</sub>. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že CYP2D6 a v menším rozsahu izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 se podílejí na metabolismu palonosetronu. Ovšem klinické farmakokinetické parametry nejsou mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6 substrátů významně odlišné. Palonosetron neinhibuje ani neindukuje izoenzymy cytochromu P450 v klinicky významných koncentracích.

### Eliminace

Po jedné intravenózní dávce 10  $\mu$ g/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetronu se vyloučilo močí přibližně 80 % dávky během 144 hodin, přičemž palonosetron představoval přibližně 40 % podané dávky jako nezměněné účinné látky. Po jednorázovém podání intravenózního bolusu u zdravých subjektů byla celková clearance palonosetronu v organismu  $173 \pm 73$  ml/min a renální clearance byla  $53 \pm 29$  ml/min. Nízká celková tělesná clearance a velký distribuční objem znamenal konečný eliminační poločas v plazmě přibližně 40 hodin. Deset procent pacientů má střední konečný eliminační poločas vyšší než 100 hodin.

### Farmakokinetika u speciálních populací

#### *Starší osoby*

Věk neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávkování.

#### *Pohlaví*

Pohlaví neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. Není zapotřebí žádné úpravy dávkování podle pohlaví.

#### *Pediatriká populace*

Farmakokinetická data pro stanovení jednotlivé intravenózní dávky palonosetronu byla získána z podskupiny pediatrických pacientů (n=280) s nádorovým onemocněním, kteří dostávali dávku 10  $\mu$ g/kg nebo 20  $\mu$ g/kg. Při navýšení dávky z 10  $\mu$ g/kg na 20  $\mu$ g/kg bylo pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC, které bylo úměrné dávce. Po podání následující jednotlivé dávky intravenózní infuze palonosetronu 20  $\mu$ g/kg bylo hlášeno, že dosažené maximální koncentrace v plazmě ( $C_T$ ) na konci 15minutové infuze byly velmi variabilní ve všech věkových skupinách a měly tendenci být nižší u pacientů <6 let než u starších pediatrických pacientů. Medián poločasu po podání 20  $\mu$ g/kg byl 29,5 hodin ve všech věkových skupinách a pohyboval se v rozmezí od asi 20 do 30 hodin napříč věkovými skupinami.

Celková hodnota tělesné clearance (l/h/kg) u pacientů ve věku od 12 do 17 let byla podobná jako u zdravých dospělých. Nejsou zde žádné zjevné rozdíly v distribučním objemu, pokud je vyjádřen jako l/kg.

**Tabulka 4. Farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní infuzi palonosetronu 20 µg/kg po dobu 15 minut a u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byly podávány dávky 3 µg/kg a 10 µg/kg jako intravenózní bolus.**

|   | Pediatrickí pacienti s nádorovým onemocněním <sup>a</sup> |                      |                      |                        | Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním <sup>b</sup> |                 |
|---|---|----------------------|----------------------|------------------------|---|-----------------|
|   | <2 roky<br>N=3  | 2 roky <6 let<br>N=5 | 6 let <12 let<br>N=7 | 12 let <17 let<br>N=10 | 3,0 µg/kg<br>N=6                                      | 10 µg/kg<br>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> , hodiny               | 24,0  | 28                   | 23,3                 | 30,5                   | 56,4 (5,81)   | 49,8 (14,4)     |
|   | N=6   | N=14                 | N=13                 | N=19                   | N=6   | N=5             |
| Clearance <sup>c</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)     |
| Distribuční objem <sup>c,d</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> FK parametry vyjádřené jako geometrický průměr (CV – variační koeficient), s výjimkou T<sub>1/2</sub>, který má hodnotu mediánu.

<sup>b</sup> FK parametry vyjádřené jako aritmetický průměr (SD)

<sup>c</sup> Clearance a distribuční objem u pediatrických pacientů byly vypočítány z obou skupin, 10 a 20 µg/kg a upraveny dle hmotnosti. U dospělých jsou v názvu sloupců označeny různé úrovně dávkování.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> (ustálený stav) je hlášen u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním, zatímco V<sub>z</sub> (eliminace) u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním.

#### *Porucha funkce ledvin*

Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetické parametry palonosetronu. Těžká porucha funkce ledvin snižuje renální clearance, nicméně celková tělesná clearance u těchto pacientů je podobná jako u zdravých subjektů. U pacientů s renální insuficiencí není zapotřebí žádná úprava dávkování. Pro pacienty, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici farmakokinetické údaje.

#### *Porucha funkce jater*

Porucha funkce jater nesnižuje významně celkovou tělesnou clearance palonosetronu ve srovnání se zdravými subjekty. I když konečný eliminační poločas a střední systémová expozice palonosetronu jsou u pacientů se závažnou poruchou funkce jater zvýšeny, neopodstatňuje to snížení dávky.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neklinické studie ukazují, že palonosetron může blokovat iontové kanály zapojené do ventrikulární depolarizace a repolarizace a prodloužit trvání akčního potenciálu pouze ve velmi vysokých koncentracích.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6).

Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (každá dávka způsobující nejméně třicetinásobek terapeutické expozice u lidí) podávané denně po dva roky způsobily zvýšenou míru výskytu jaterních tumorů, endokrinních neoplazmat (ve štítné žláze, hypofýze, pankreatu, dřeni nadledvinek) a kožních tumorů u laboratorních potkanů, ale ne u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že palonosetron je určen k jednorázové aplikaci u lidí, se tyto nálezy nepovažují za relevantní pro klinické použití.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Dihydrát dinatrium-edetátu  
Natrium-citrát  
Monohydrát kyseliny citronové  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky  
Po otevření injekční lahvičky se má přípravek ihned použít.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pro podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla typu I o objemu 6 ml, se zátkou z chlorbutylového kaučuku a utěsněná odlupovacím hliníkovým víčkem.

Dodává se v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku s 5 ml roztoku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Určeno k jednorázovému použití, jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/16/1104/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. května 2016

Datum prodloužení registrace: 12. února 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Palonosetron Accord 250 mikrogramů injekční roztok  
palonosetronum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje palonosetronum 250 mikrogramů (ve formě palonosetroni hydrochloridum) v 5 ml (50 mikrogramů/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: mannitol, natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 x 5 ml injekční lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Intravenózní podání  
Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte jakýkoliv nepoužitý roztok.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1104/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se- odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Palonosetron Accord 250 mikrogramů injekční roztok  
palonosetronum

i.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

250 µg/5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Palonosetron Accord 250 mikrogramů injekční roztok** palonosetronum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než obdržíte tento přípravek, protože obsahuje pro vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Palonosetron Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než obdržíte Palonosetron Accord
3. Jak se Palonosetron Accord podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Palonosetron Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Palonosetron Accord a k čemu se používá**

Palonosetron Accord patří do skupiny léčiv známých jako antagonisté serotoninu (5HT<sub>3</sub>).

Tato léčiva mají schopnost blokovat účinek látky serotoninu, která může vyvolat pocit na zvracení a zvracení.

Palonosetron Accord se používá k prevenci pocitu na zvracení a zvracení při chemoterapii nádorů u dospělých, dospívajících a u dětí starších jednoho měsíce.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než obdržíte Palonosetron Accord**

##### **Nepoužívejte Palonosetron Accord:**

- jestliže jste alergický(á) na palonosetron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Palonosetron Accord se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Jestliže trpíte akutní střevní neprůchodností nebo jste v minulosti trpěli opakovaně zácpou.
- Jestliže používáte Palonosetron Accord společně s dalšími léčivy, která mohou vyvolat abnormální srdeční rytmus, například amiodaron, nikardipin, chinidin, moxifloxacin, erytromycin, haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, thioridazin, domperidon.
- Jestliže se v minulosti u Vás nebo ve Vaší rodině vyskytly změny srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu).
- Jestliže máte jiné problémy se srdcem.
- Jestliže máte nerovnováhu některých minerálů v krvi, jako je draslík a hořčík, a tato nerovnováha nebyla léčena.

Nedoporučuje se používat Palonosetron Accord ve dnech následujících po chemoterapii, pokud nepodstupujete další cyklus chemoterapie.



### **Další léčivé přípravky a Palonosetron Accord**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně:

Selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) používaných při léčbě deprese a/nebo úzkosti, mezi něž patří fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram;

Inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) používaných při léčbě deprese a/nebo úzkosti, mezi něž patří venlafaxin, duloxetin.

### **Těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

Jste-li těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, lékař vám Palonosetron Accord nepodává, pokud to nebude zcela nezbytné.

Není známo, zdali má Palonosetron Accord jakékoliv škodlivé účinky, je-li používán během těhotenství.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.

#### **Kojení**

Není známo, zda se Palonosetron Accord vylučuje do mateřského mléka.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete Palonosetron Accord používat, jestliže kojíte.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Palonosetron Accord může způsobit závrať nebo únavu. Pokud jste ovlivněn(a), neřidte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

#### **Palonosetron Accord obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se Palonosetron Accord podává**

Lékař či sestra Vám obvykle podá injekčně Palonosetron Accord asi 30 minut před zahájením chemoterapie.

#### **Dospělí**

Doporučená dávka přípravku Palonosetron Accord je 250 mikrogramů podaná jako rychlá injekce do žíly.

#### **Děti a dospívající (od 1 měsíce do 17 let)**

Lékař rozhodne o velikosti dávky, v závislosti na tělesné hmotnosti, avšak maximální dávka je 1500 mikrogramů.

Palonosetron Accord bude podán pomalou infuzí do žíly.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

## **Dospělí**

### Časté:

mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- bolest hlavy,
- závrať,
- zácpa a průjem.

### Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- vysoký nebo nízký krevní tlak
- abnormální tep nebo nízký průtok krve do srdce
- změna barvy žil nebo zvětšení žil
- abnormálně vysoké nebo nízké hladiny draslíku v krvi
- vysoké hladiny cukru v krvi nebo v moči
- nízké hladiny vápníku v krvi
- vysoké hladiny barviva bilirubinu v krvi
- vysoké hladiny určitých jaterních enzymů
- povznesená nálada nebo pocity úzkosti
- spavost nebo problémy se spaním
- pokles nebo ztráta chuti k jídlu
- slabost, únava, horečka nebo chřipce podobné příznaky
- pocity necitlivosti, pálení, píchání nebo mravenčení pokožky
- svědivá kožní vyrážka
- zhoršení zraku nebo podráždění oka
- nevolnost a zvracení spojené s pohybem
- zvonění v uchu
- škytavka, plynatost, sucho v ústech nebo zhoršené trávení
- bolest břicha (žaludku)
- obtížné močení
- bolest kloubů
- abnormality na elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu)

### Velmi vzácné:

mohou postihnout až 1 z 10000 lidí:

- alergické reakce na Palonosetron Accord

Příznaky mohou zahrnovat otok rtů, tváře, jazyka nebo hrdla, dýchací potíže nebo kolabování, můžete zaznamenat i svědící, vystouplou vyrážku (kopřivku), pálení či bolest v místě injekčního podání.

## **Děti a dospívající:**

### Časté:

mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- bolest hlavy

### Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- závrať
- trhavé pohyby těla
- abnormální srdeční tep
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- svědivá kožní vyrážka nebo kopřivka
- horečka
- bolest v místě vpichu

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Palonosetron Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Určeno k jednorázovému použití, jakýkoliv nepoužitý roztok zlikvidujte.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Palonosetron Accord obsahuje**

- Léčivou látkou je palonosetronum (ve formě palonosetroni hydrochloridum). Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů palonosetronu. Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát dinatrium-edetátu, natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, hydroxid sodný (pro úpravu pH), koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) a voda pro injekci (viz bod 2 Palonosetron Accord obsahuje sodík).

### **Jak Palonosetron Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Palonosetron Accord injekční roztok je čirý bezbarvý roztok a je dodáván v balení o jedné skleněné injekční lahvičce typu I uzavřené zátkou z chlorbutylového kaučuku a odlupovacím hliníkovým víčkem, která obsahuje 6 ml roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje jednu dávku.

Velikost balení: jedna injekční lahvička.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

### **Výrobci**

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.