

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palonosetron Accord 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

En klar opløsning, farveløs og stort set uden synlige partikler, pH: 3,0 og 3,9, osmolaritet: 260-320 mOsmol/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Palonosetron Accord er hos voksne indiceret til:

- forebyggelse af akut kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning.
- forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med moderat kvalmefremkaldende virkning.

Palonosetron Accord er hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned og ældre indiceret til:

- forebyggelse af akut kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning og forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med moderat kvalmefremkaldende virkning.

4.2 Dosering og administration

Palonosetron Accord bør kun anvendes før indgift af kemoterapi. Lægemidlet bør indgives af sundhedspersoner under passende lægelig supervision.

Dosering

Voksne

250 mikrogram palonosetron indgivet som en enkelt intravenøs bolus ca. 30 minutter før start af kemoterapi. Palonosetron Accord skal injiceres over 30 sekunder.

Effekten af palonosetron ved forebyggelse af kvalme og opkastning fremkaldt af kemoterapi med kraftig kvalmefremkaldende virkning kan forstærkes ved at supplere med et kortikosteroid indgivet inden kemoterapien.

Ældre population

Dosisjustering hos ældre er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

Der findes ingen data vedrørende patienter med terminal nyresygdom, der er i hæmodialyse.

Pædiatrisk population

Børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år):

20 mcg/kg (den maksimale totale dosis bør ikke overskride 1500 mikrogram) palonosetron administreret som en enkel 15-minutters intravenøs infusion, der begynder ca. 30 minutter før påbegyndelse af kemoterapi.

Sikkerhed og virkning af palonosetron hos børn i alderen under 1 måned er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Der foreligger begrænsede data om anvendelse af palonosetron til forebyggelse af kvalme og opkastning hos børn under 2 år.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved alle testede dosisniveauer fremkaldte palonosetron ikke klinisk relevant forlængelse af QTc-intervallet. Et specifikt og grundigt QT/QTc-studie med raske frivillige blev gennemført med henblik på at opnå definitive data for palonosetrons virkning på QT/QTc (se pkt. 5.1).

Imidlertid skal der som for andre 5-HT₃-antagonister udvises forsigtighed ved anvendelse af palonosetron hos patienter, som har eller som muligvis vil udvikle forlænget QT-interval. Dette omfatter patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kronisk hjertesvigt, bradyarytmi, eller ledningsforstyrrelser og patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres før administration af en 5-HT₃-antagonist.

Interferens med serotonerge lægemidler

Der har været rapporter om serotonergt syndrom ved anvendelse af 5-HT₃-antagonister, enten alene eller i kombination med andre serotoninerge lægemidler (herunder selektive serotoninoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI'er). Der rådes til passende observation af patienter med serotonergt syndrom-lignende symptomer.

Andet

Da palonosetron kan øge passagetiden i tyktarmen, skal patienter med en anamnese med obstipation eller tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter indgiften. To tilfælde af obstipation med fækal sammenpresning, der krævede hospitalisering, er blevet rapporteret i forbindelse med 750 mikrogram palonosetron.

Palonosetron Accord bør ikke anvendes til at forebygge og behandle kvalme og opkastning i dagene efter kemoterapi, medmindre det sker i forbindelse med anden indgift af kemoterapi.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. at det i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Palonosetron metaboliseres hovedsageligt af CYP2D6, med et mindre bidrag af CYP3A4 og CYP1A2 isoenzymer. Baseret på *in vitro* studier hæmmer eller fremmer palonosetron ikke CYP450 isoenzym i klinisk relevante koncentrationer.

Kemoterapeutika

I prækliniske studier hæmmede palonosetron ikke den antineoplastiske virkning af de fem testede kemoterapeutika (cisplatin, cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin og mitomycin C).

Metoclopramid

I et klinisk studie blev der ikke påvist nogen farmakokinetisk interaktion mellem en enkelt intravenøs dosis palonosetron og steady state koncentration af oral metoclopramid, som er en CYP2D6 inhibitor.

CYP2D6-induktorer og -hæmmere

I en populations-farmakokinetisk analyse er det blevet vist, at der ikke var nogen signifikant virkning på palonosetrons clearance, når det blev givet sammen med CYP2D6-induktorer (dexamethason og rifampicin) og hæmmere (herunder amiodaron, celecoxib, chlorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, quinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin eller terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med kortikosteroider.

Serotoninerge lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er)

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT₃-antagonister og andre serotoninerge lægemidler (herunder SSRI'er og SNRI'er).

Andre lægemidler

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med analgetika, antiemetika/midler mod kvalme, spasmolytika og antikolinergika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data fra anvendelse af Palonosetron Accord til gravide. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Der findes kun begrænsede data fra dyrestudier med hensyn til passage gennem placenta (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med palonosetron ved graviditet hos mennesker. Palonosetron bør derfor ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre det af lægen anses for tvingende nødvendigt.

Amning

Da der ikke findes data vedrørende udskillelse af palonosetron i mælk, bør amning ophøre under behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af palonosetron på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da palonosetron kan fremkalde svimmelhed, døsighed og træthed, skal patienterne advares, inden de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier hos voksne med en dosering på 250 mikrogram (totalt 633 patienter) var de hyppigst observerede bivirkninger, der i det mindste muligvis var relaterede til palonosetron, hovedpine (9 %) og obstipation (5 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

I de kliniske studier blev følgende bivirkninger observeret som mulige eller sandsynlige i forbindelse med palonosetron. De blev klassificeret som almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Efter markedsføring er der rapporteret om meget sjældne bivirkninger ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasser	Almindelige bivirkninger (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelige bivirkninger (≥1/1.000 til <1/100)	Meget sjældne bivirkninger (<1/10.000)
Immunsystemet			Overfølsomhed, anafylaksi, anafylaktiske/ anafylaktoide reaktioner og shock
Metabolisme og ernæring		Hyperkaliæmi, stofskiftesygdomme, hypokalcæmi, hypokaliæmi, anoreksi, hyperglykæmi, nedsat appetit	
Psyriske forstyrrelser		Angst, euforisk stemning	
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed	Døsighed, insomni, paræstiesier, søvntrang, perifer sensorisk neuropati	
Øjne		Øjenirritation, amblyopi	
Øre og labyrint		Transportsyge, tinnitus	
Hjerte		Takykardi, bradykardi, ekstrasystoler, myokardieiskæmi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulære ekstrasystoler	
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hypertension, misfarvning af vener, distenderede vener	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	
Mave-tarm-kanalen	Obstipation Diaré	Dyspepsi, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, mundtørhed, flatulens	
Lever og galdeveje		Hyperbilirubinæmi	
Hud og subkutane væv		Allergisk dermatitis, kløende udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgie	
Nyrer og urinveje		Urinretention, glukosuri	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni, feber, træthed, varmfølelse, influenzalignende sygdom	Reaktion på injektionsstedet*
Undersøgelser		Forhøjede transaminaser, QT-forlængelse i elektrokardiogrammet	

* Omfatter følgende: brænden, induration, ubehag og smerter.

Pædiatrisk population

I pædiatriske kliniske studier af forebyggelse af kvalme og opkastning induceret af kemoterapi med moderat eller kraftig kvalmefremkaldende virkning fik 402 patienter en enkelt dosis palonosetron (3, 10 eller 20 mikrog/kg). De følgende almindelige eller ikke almindelige bivirkninger blev rapporteret for palonosetron, ingen blev rapporteret med en hyppighed på >1 %.

Systemorganklasse	Almindelige bivirkninger (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelige bivirkninger (≥1/1.000 til <1/100)
--------------------------	---	---

Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed, dyskinesi
Hjerte		QT-forlængelse i elektrokardiogram, ledningsforstyrrelse, sinustakykardi
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø, epistaxis
Hud og subkutane væv		Allergisk dermatitis, pruritus, hudsygdom, urticaria
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, smerter på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, smerter

Bivirkningerne blev evalueret hos pædiatriske patienter, der fik palonosetron i op til 4 kemoterapicyklusser.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

Doser på op til 6 mg har været anvendt i kliniske studier hos voksne. Gruppen, der fik den højeste dosis, udviste en lignende bivirkningsfrekvens sammenlignet med de andre dosisgrupper, og der blev ikke observeret nogen dosis-respons virkninger. I det usandsynlige tilfælde, at der skulle ske en overdosering med palonosetron, skal dette håndteres med understøttende behandling. Der er ikke gennemført studier med dialyse. På grund af det store fordelingsvolumen er det dog usandsynligt, at dialyse vil være en effektiv behandling af palonosetron-overdosering.

Pædiatrisk population

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i pædiatriske kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin-(5HT₃)-antagonister.
ATC-kode: A04AA05

Virkningsmekanisme

Palonosetron er en selektiv receptorantagonist med høj affinitet til 5HT₃-receptoren.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede dobbelt blinde studier med sammenlagt 1.132 patienter, der fik moderat kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin ≤ 50 mg/m², carboplatin, cyclophosphamid ≤ 1.500 mg/m² og doxorubicin > 25 mg/m², blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timer) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timer) indgivet intravenøst på dag 1 uden dexamethason.

I et randomiseret, dobbeltblindt studie med sammenlagt 667 patienter, der fik kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin ≥ 60 mg/m², cyclophosphamid > 1.500 mg/m²

og dacarbazine, blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg indgivet intravenøst på dag 1. Dexamethason blev givet profylaktisk før kemoterapi hos 67 % af patienterne.

De væsentlige studier var ikke designet til at vurdere effekten af palonosetron ved sent indsættende kvalme og opkastning. Den antiemetiske virkning blev iagttaget over 0-24 timer, 24-120 timer og 0-120 timer. Resultaterne af studierne omhandlende moderat kvalmefremkaldende kemoterapi og for studiet omhandlende kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi er opsummeret i de følgende tabeller.

Palonosetron var ikke dårligere sammenlignet med de stoffer, det blev sammenlignet med, i den akutte fase af kvalme og opkastning både under regimer med moderat og kraftigt kvalmefremkaldende behandling.

Selvom den relative virkning af palonosetron ved multiple behandlingscykler ikke er blevet demonstreret i kontrollerede kliniske studier, fortsatte 875 patienter, der var inkluderet i de tre fase tre studier, i et åbent sikkerhedsstudie og blev behandlet med palonosetron 750 mikrogram i op til 9 yderligere cykler med kemoterapi. Den samlede sikkerhed blev opretholdt gennem alle cyklerne.

Tabel 1: Procentdel af patienter^a, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med moderat kvalmefremkaldende kemoterapi sammenlignet med ondansetron.

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin)			97,5 %	CI^b
0 – 24 timer	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 timer	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 timer	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme)				p-værdi^c
0 – 24 timer	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 timer	66,7	50,3	16,4	< 0,001
0 – 120 timer	63,0	44,9	18,1	< 0,001
Ingen kvalme (Likert skala)				p-værdi^c
0 – 24 timer	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 timer	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 timer	45,0	36,2	8,8	NS

^a Hensigt-til-at-behandle kohorte

^b Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem palonosetron og kontrollen.

^c Chi²-test. Signifikansniveau $\alpha=0,05$.

Tabel 2: Procentdel af patienter^a, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med moderat kvalmefremkaldende kemoterapi^a sammenlignet med dolasetron.

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin)			97,5% CI^b	
0 – 24 timer	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 timer	54,0	38,7	15,3	[-3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 timer	46,0	34,0	12,0	[-0,3 %, 23,7 %]
Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme)			p-værdi^c	
0 – 24 timer	57,0	47,6	9,5	NS
24 – 120 timer	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 timer	41,8	30,9	10,9	0,027
Ingen kvalme (Likert skala)			p-værdi^c	
0 – 24 timer	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 timer	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 timer	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Hensigt-til-at-behandle kohorte

^b Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem palonosetron og kontrollen.

^c Chi²-test. Signifikansniveau $\alpha=0,05$.

Tabel 3: Procentdel af patienter^a, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi^a sammenlignet med ondansetron

	Palonosetron 250 mikrogram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin)			97,5% CI^b	
0 – 24 timer	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 timer	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 timer	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme)			p-værdi^c	
0 – 24 timer	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 timer	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 timer	37,7	29,0	8,7	NS
Ingen kvalme (Likert skala)			p-værdi^c	
0 – 24 timer	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 timer	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 timer	33,6	32,1	1,5	NS

^a Hensigt-til-at-behandle kohorte

^b Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem palonosetron og kontrollen.

^c Chi²-test. Signifikansniveau $\alpha=0,05$.

Virningen af palonosetron på blodtryk, hjerterytme og elektrokardiogram (ekg)-parametre, herunder QTc, var sammelignelig med ondansetron og dolasetron i de kliniske kemoterapiinduceret kvalme og opkastnings(CINV)-studier. I ikke-kliniske studier kunne palonosetron blokere de ionkanaler, der er involveret i den ventrikulære de- og repolarisering, og stoffet kunne forlænge varigheden af aktionspotentialer.

Virningen af palonosetron på QTc-intervallet blev undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, parallelt, placebo- og positivkontrolleret studie (moxifloxacin) i mænd og kvinder. Formålet var at undersøge ekg-virkningen af intravenøst palonosetron ved enkeltdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg i 221 raske studiedeltagere. Studiet viste ingen virkning på varigheden af QT/QTc-intervallet eller noget andet ekg-interval ved doser på op til 2,25 mg. Der blev ikke fundet nogen kliniske signifikant ændring af hjerterytmen, den atrioventrikulære overledning og repolariseringen af hjertet.

Pædiatrisk population

Forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV):

Sikkerheden og virkningen af palonosetron indgivet intravenøst i enkeltdoser på 3 mcg/kg og 10 mcg/kg blev undersøgt i det første kliniske studie med 72 patienter i følgende aldersgrupper: > 28 dage til 23 måneder (12 patienter), 2 til 11 år (31 patienter) og 12 til 17 år (29 patienter), som fik kraftigt eller moderat emetogen kemoterapi. Der blev ikke indberettet sikkerhedsmæssige problemer ved nogen af de to doseringsniveauer. Den primære effektvariable var andelen af patienter med komplet respons (CR, defineret som ingen emetisk episode og ingen behovsmedicin) i de første 24 timer efter påbegyndelse af kemoterapi. Virkningen af palonosetron 10 mcg/kg sammenlignet med palonosetron 3 mcg/kg var henholdsvis 54,1 % og 37,1 %.

Virningen af palonosetron til forebyggelse af kemoterapifremkaldt kvalme og opkastning hos pædiatriske cancerpatienter blev vist i et andet pivotalt non-inferioritetsstudie, der sammenlignede en enkelt intravenøs infusion med palonosetron *versus* et regime med intravenøs ondansetron. I alt

493 pædiatriske patienter i alderen 64 dage til 16,9 år, der fik kemoterapi med moderat (69,2 %) eller kraftig (30,8 %) kvalmefremkaldende virkning, blev behandlet med palonosetron 10 mcg/kg (maks. 0,75 mg), palonosetron 20 mcg/kg (maks. 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maks. dosis i alt 32 mg) 30 minutter før start af emetogen kemoterapi i løbet af cyklus 1. De fleste patienter på tværs af alle behandlingsgrupper var ikke kemoterapinaive (78,5 %). De administrerede emetogene kemoterapeutika omfattede doxorubicin, cyclophosphamid (<1.500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, dactinomycin, carboplatin og daunorubicin. Adjuverende behandling med kortikosteroider, herunder dexamethason, blev administreret sammen med kemoterapi hos 55 % af patienterne. Det primære virkningsendepunkt var fuldstændigt respons (CR) i den akutte fase af den første kemoterapicyklus, defineret som ingen opkastning, ingen opkastningsfølelser og ingen nødmedicin i løbet af de første 24 timer efter start af kemoterapi. Virkning var baseret på påvisning af noninferioritet af intravenøs palonosetron sammenlignet med intravenøs ondansetron. Noninferioritetskriterierne var opfyldt, hvis den nedre grænse af 97,5 % konfidensintervallet for forskel i hyppigheden af fuldstændigt respons for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron var over -15 %. I grupperne med palonosetron 10 mcg/kg, 20 mcg/kg og ondansetron var andelen af patienter med CR_{0-24t} henholdsvis 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervallet (stratum-justeret Mantel-Haenszel-test) for forskel i CR_{0-24t} mellem palonosetron 20 mcg/kg og ondansetron var [-11,7 %; 12,4 %], viste 20 mcg/kg palonosetron-dosen noninferioritet over for ondansetron.

Mens dette studie viste, at pædiatriske patienter har behov for en højere palonosetron-dosis end voksne for at forhindre kemoterapifremkaldt kvalme og opkastning, er sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med den fastlagte profil hos voksne (se pkt. 4.8). Farmakokinetiske data fremgår af pkt. 5.2.

Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV):

Der blev udført to pædiatriske studier. Sikkerheden og virkningen af palonosetron indgivet intravenøst i enkelt-doser på 1 mcg/kg og 3 mcg/kg blev sammenlignet i det første kliniske studie med 150 patienter i aldersgrupperne > 28 dage til 23 måneder (7 patienter), 2 til 11 år (96 patienter) og 12 til 16 år (47 patienter), som fik foretaget elektiv kirurgi. Der blev ikke indberettet sikkerhedsmæssige problemer i nogen af de to behandlingsgrupper. Andelen af patienter uden emesis 0-72 timer efter operation var den samme efter palonosetron 1 mcg/kg og 3 mcg/kg (88 % versus 84 %).

Det andet pædiatriske studie var et multicenter, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, randomiseret enkelt-dosis-noninferioritetsstudie med parallelle grupper og aktiv kontrol, der sammenlignede intravenøs palonosetron (1 mcg/kg, maks. 0,075 mg) versus intravenøs ondansetron. I alt 670 pædiatriske, kirurgiske patienter i alderen 30 dage til 16,9 år deltog. Det primære virkningsendepunkt, fuldstændig respons (CR: ingen opkastning, ingen opkastningsfølelser og ingen antiemetisk nødmedicin) i løbet af de første 24 timer efter operationen, blev nået hos 78,2 % af patienterne i palonosetron-gruppen, og hos 82,7 % i ondansetron-gruppen. Med den præspecificerede noninferioritetsmargin på -10 % var det stratumjusterede Mantel-Haenszel statistiske noninferioritetskonfidensinterval for forskellen i det primære endepunkt, fuldstændigt respons (CR), [-10,5; 1,7 %], og derfor blev noninferioritet ikke påvist. Ingen nye sikkerhedsproblemer blev identificeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs indgift efterfølges et initialt fald i plasmakoncentrationen af en langsom elimination fra kroppen med en middel terminal eliminationshalveringstid på ca. 40 timer. Middel maksimal plasmakoncentration (C_{max}) og arealet under koncentrations-tids kurven (AUC_{0-∞}) er overvejende dosis-proportional i dosisområdet fra 0,3–90 mcg/kg hos sunde studiepersoner og hos cancerpatienter.

Efter intravenøs indgift af tre doser 0,25 mg palonosetron én gang hver anden dag hos 11 patienter med testikelkræft var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasmakoncentration fra dag 1 til dag 5

42 ± 34 %. Efter intravenøs indgift af palonosetron 0,25 mg én gang dagligt i tre dage i 12 raske studiedeltagere var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasma-palonosetronkoncentration fra dag 1 til dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetiske simuleringer indikerer, at den overordnede eksponering (AUC_{0-∞}) af 0,25 mg intravenøst palonosetron én gang dagligt i 3 dage i træk var sammenlignelig med en enkelt iv-dosis på 0,75 mg, selvom C_{max} for 0,75 mg enkeltdosen var højere.

Fordeling

Palonosetron i den anbefalede dosering fordeles i vid udstrækning i kroppen med et fordelingsvolumen på ca. 6,9 to 7,9 l/kg. Ca. 62 % af palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Palonosetron elimineres ad to veje. Ca. 40 % elimineres gennem nyrerne og ca. 50 % metaboliseres, således at der dannes to primære metabolitter, som har mindre end 1% af palonosetrons 5HT₃-receptor antagonistvirkning. *In vitro* metabolismestudier har vist, at CYP2D6- og i mindre omfang CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymene er involveret i metabolismen af palonosetron. Kliniske farmakokinetiske parametre er imidlertid ikke signifikant forskellige ved sammenligning mellem stoffer, der er dårlige og gode til at metabolisere CYP2D6-substrater. Palonosetron hæmmer ikke og inducerer ikke CYP-isoenzym i klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mcg/kg [¹⁴C]-palonosetron blev ca. 80 % af dosis genfundet indenfor 144 timer i urinen med palonosetron udgørende ca. 40 % af den indgivne dosis som uændret aktivt stof. Efter en enkelt intravenøs bolusindgift til raske studiepersoner var den totale clearance fra kroppen af palonosetron 173 ± 73 ml/min og den renale clearance var 53 ± 29 ml/min. Den lave totalkropsclearance og det store fordelingsvolumen førte til en terminal eliminationshalveringstid i plasma på ca. 40 timer. Ti procent af patienterne har en middel terminal eliminationshalveringstid, der er længere end 100 timer.

Farmakokinetik i specielle populationer

Ældre

Alder påvirker ikke palonosetrons farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt med dosisjusteringer hos ældre patienter.

Køn

Køn påvirker ikke palonosetrons farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering på grund af køn.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske enkeltdosisdata for intravenøs palonosetron blev indhentet fra en undergruppe af pædiatriske cancerpatienter (n=280), der fik 10 mcg/kg eller 20 mcg/kg. Når dosis blev øget fra 10 mcg/kg til 20 mcg/kg, blev der observeret en dosisproportional forøgelse i gennemsnitlig AUC. Efter en enkelt intravenøs infusion med palonosetron 20 mcg/kg var de rapporterede, maksimale plasmakoncentrationer (C_T) ved slutningen af den 15-minutters infusion meget variable for alle aldersgrupper, og de havde en tendens til at være lavere hos patienter < 6 år end hos ældre pædiatriske patienter. Den mediane halveringstid var 29,5 timer i de samlede aldersgrupper, og i intervallet fra ca. 20 til 30 timer over alle aldersgrupper efter administration af 20 mcg/kg.

Den totale legemsclearance (l/t/kg) hos patienter fra 12 til 17 år var sammenlignelig med clearance hos raske voksne. Der er tilsyneladende ingen forskelle i fordelingsvolumen, når det udtrykkes i l/kg.

Tabel 4. Farmakokinetiske parametre hos pædiatriske cancerpatienter efter intravenøs infusion af palonosetron 20 mcg/kg i løbet af 15 min og hos voksne cancerpatienter, der fik 3 eller 10 mcg/kg palonosetron doser via intravenøs bolus.

	Pædiatriske cancerpatienter ^a				Voksne cancerpatienter ^b	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , t·mcg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , timer	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/t/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)
Fordelingsvolumen ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Farmakokinetiske parametre udtrykt som geometriske gennemsnit (CV) undtagen for t_{1/2}, som er medianværdier.

^b Farmakokinetiske parametre udtrykt som aritmetiske gennemsnit (SD).

^c Clearance og fordelingsvolumen hos pædiatriske patienter blev beregnet med vægtjustering fra de kombinerede dosisgrupper med 10 mcg/kg og 20 mcg/kg. Hos voksne er de forskellige dosisniveauer indikeret i overskriften for søjlen.

^d Vss (steady state) er rapporteret for pædiatriske cancerpatienter, hvorimod Vz (eliminering) er rapporteret for voksne cancerpatienter.

Nedsat nyrefunktion

Let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke signifikant palonosetrons farmakokinetiske parametre. Svært nedsat nyrefunktion reducerer den renale clearance. Den totale kropsclearance hos disse patienter er dog den samme som hos raske studiepersoner. Det er ikke nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nyreinsufficiens. Der findes ingen farmakokinetiske data fra hæmodialysepatienter.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion påvirker ikke signifikant palonosetrons totale kropsclearance sammenlignet med raske studiepersoner. Medens den terminale eliminationshalveringstid og middel systemisk eksposition for palonosetron er øget hos patienter med svært nedsat leverfunktion, giver dette ikke anledning til dosisreduktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Prækliniske studier peger på, at palonosetron kun ved meget høje koncentrationer kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisation og forlænge aktionspotentialets varighed.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Der findes kun begrænsede data fra dyrestudier med vedrørende passage over placenta (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagen. Høje doser af palonosetron (hver dosis medfører mindst 30 gange den humane terapeutiske eksposition) indgivet dagligt i to år medførte en forøget frekvens af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pancreas, binyremarv) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De tilgrundliggende mekanismer er ikke helt forstået, men på grund af de høje anvendte

doser og da palonosetron er beregnet til enkelt dosering hos mennesker, betragtes disse fund ikke som værende relevante i forhold til klinisk anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Dinatriumedetat
Natriumcitrat
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre, koncentreret (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter åbning af hætteglasset skal produktet anvendes med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringbetingelser efter lægemidlets anbrud, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

6 ml klare, rørformede glashætteglas af type I, lukket med chlorobutylgummiprop og forseglet med "flip-off"-aluminiumforsegling.
Findes i pakninger med 1 hætteglas indeholdende 5 ml opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt injektionsvæske skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1104/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 12. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Palonosetron Accord 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning
palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid) i 5 ml (50 mikrogram/ml) opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, dinatriumedetat, natriumhydroxid, koncentreret saltsyre, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 x 5 ml-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf ikke-anvendt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1104/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Palonosetron Accord 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning
palonosetron

i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 mikrog/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Palonosetron Accord 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning palonosetron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Palonosetron Accord
3. Sådan vil du få Palonosetron Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Palonosetron Accord indeholder det aktive stof palonosetron. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes serotonin (5HT₃)-antagonister.

Palonosetron Accord anvendes til voksne, unge og børn, der er over en måned gamle, som en hjælp mod kvalme eller opkastning, som følge af kræftbehandlinger, som kaldes kemoterapi.

Det virker ved at blokere virkningen af et kemisk stof, der kaldes serotonin, som kan få dig til at føle dig syg eller kaste op.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Palonosetron Accord

Du må ikke få Palonosetron Accord

- hvis du er allergisk over for palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Palonosetron Accord (angivet i punkt 6).

Du vil ikke få Palonosetron Accord, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får dette lægemiddel, hvis De er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Palonosetron Accord,

- hvis du har en blokeret tarm eller tidligere har haft gentagne tilfælde med forstoppelse.
- hvis du har haft hjerteproblemer, eller hvis der er tendens til hjerteproblemer i din familie, såsom ændringer af hjerteslag (QT-forlængelse).
- hvis du har en ubalance af visse mineraler i blodet, som ikke er blevet behandlet, såsom kalium eller magnesium.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Palonosetron Accord, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller De er i tvivl).

Brug af andre lægemidler sammen med Palonosetron Accord

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, herunder:

Lægemidler, der kaldes selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er), som f.eks. fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram

Lægemidler, der kaldes SNRI'er (serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere), som f.eks. venlafaxin, duloxetin (kan kan føre til udvikling af serotonin syndrom, og skal anvendes med forsigtighed).

Lægemidler, der kan påvirke dit hjerteslag

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager lægemidler, der påvirker hjerteslaget. Dette skyldes, at disse lægemidler kan medføre problemer med hjerteslaget, når de tages sammen med Palonosetron Accord. De omfatter:

- lægemidler mod hjerteproblemer, såsom amiodaron, nicardipin, quinidin
- lægemidler mod infektioner, såsom moxifloxacin, erythromycin
- lægemidler mod alvorlige psykiske problemer, såsom haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, thioridazin
- et lægemiddel mod kvalme eller opkastning kaldet domperidon.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du tager Palonosetron Accord, hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl). Dette skyldes, at disse lægemidler kan medføre problemer med hjerteslaget, når de tages sammen med Palonosetron Accord.

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid, vil lægen ikke give dig Palonosetron Accord, medmindre det er strengt nødvendigt. Dette skyldes, at vi ikke ved, om Palonosetron Accord kan skade barnet.

Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

Amning

Det er ukendt, om Palonosetron Accord udskilles i mælk.

Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel eller træt, efter du har fået dette lægemiddel. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Palonosetron Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan vil du få Palonosetron Accord

Palonosetron Accord gives normalt af en læge eller en sygeplejerske.

- Du vil få lægemidlet ca. 30 minutter før starten af kemoterapi.

Voksne

- Den anbefalede dosis af Palonosetron Accord er 250 mikrogram.
- Det gives som en hurtig injektion (bolusinjektion) i en blodåre.

Børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år)

- Lægen vil beregne den rette dosis baseret på legemsvægt.
- Den maksimale dosis er 1500 mikrogram.
- Palonosetron Accord vil blive givet som et drop (en langsom infusion i en blodåre).

Du må ikke få Palonosetron Accord i dagene efter kemoterapi, medmindre du skal have endnu et kemoterapi-forløb.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan opstå med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af de følgende alvorlige bivirkninger:

- Allergisk reaktion – tegnene kan omfatte hævelse af læber, ansigt, tunge eller svælg, vejrtrækningsbesvær eller kollaps, kløende, ujævnt udslæt (nældefeber). Dette er meget sjældent: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af de alvorlige bivirkninger anført overfor.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af de følgende bivirkninger:

Voksne

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine
- Følelse af svimmelhed
- Forstoppelse, diaré

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Ændring i blodårens farve og/eller blodårerne bliver større
- Følelse af at være gladere end normalt eller angstfølelse
- Følelse af søvnighed eller søvnbesvær
- Nedsat appetit eller tab af appetit
- Svaghed, følelse af træthed, feber eller influenza-lignende symptomer
- Følelsesløshed, brændende, prikkende eller stikkende fornemmelse på huden
- Kløende hududslæt
- Nedsat syn eller øjenirritation
- Transportsyge
- Ringen for øret
- Hikke, luftafgang (prutten), tør mund eller fordøjelsesbesvær
- Mavesmerter
- Vandladningsbesvær
- Ledsmerter

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Ikke almindelige bivirkninger påvist ved analyser: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- For højt eller lavt blodtryk
- Unormal hjerterytme eller mangel på blodtilførsel til hjertet
- Unormalt høje eller lave niveauer af kalium i blodet
- Høje niveauer af sukker i blodet eller urinen
- Lave niveauer af kalcium i blodet
- Høje niveauer af bilirubin-pigment i blodet
- Høje niveauer af bestemte leverenzymmer

- Unormalt ekg (QT-forlængelse).

Meget sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- Brændende fornemmelse, smerter eller rødme på injektionsstedet.

Børn og unge

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Svimmelhed
- Rykvisse kropsbevægelser
- Unormal puls
- Hoste eller stakåndethed
- Næseblod
- Kløende hududslæt eller nældefeber
- Feber
- Smerter på infusionsstedet

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Kun til engangsbrug. Bortskaf ikke anvendt opløsning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Palonosetron Accord indeholder:

- Aktivt stof: palonosetron (som hydrochlorid).
Hver ml af opløsningen indeholder 50 mikrogram palonosetron. Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram palonosetron.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, dinatriumedetat, natriumcitrat, citronsyremonohydrat, natriumhydroxid (til pH-justering), koncentreret saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker. (Se pkt. 2 vedrørende natriumindhold).

Udseende og pakningsstørrelser

Palonosetron Accord-injektionsvæske, opløsning, er en klar og farveløs opløsning, der leveres i et 6 ml hætteglas lukket med en chlorbutylgummiprop og forseglet med en ”flip-off”-aluminiumforsegling. Hvert hætteglas indeholder én dosis.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Palonosetron Accord på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.