

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palonosetron Accord 250 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een transparante, kleurloze oplossing, praktisch vrij van vreemde deeltjes, pH 3,0 tot 3,9, osmolariteit 260-320 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palonosetron Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- het voorkómen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie,
- het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

Palonosetron Accord is geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand en ouder voor:

- het voorkómen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie en het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Palonosetron Accord dient alleen vóór toediening van chemotherapie te worden gebruikt. Dit geneesmiddel dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onder passend medisch toezicht.

Dosering

Volwassenen

250 microgram palonosetron ongeveer 30 minuten vóór het begin van de chemotherapie toegediend als één enkele intraveneuze bolus. Palonosetron Accord dient gedurende 30 seconden te worden geïnjecteerd.

De werkzaamheid van palonosetron bij het voorkómen van door zeer emetogene chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken kan worden versterkt door een vóór de chemotherapie toegediende corticosteroïde.

Ouderen

Voor het behandelen van ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Er is geen informatie beschikbaar voor patiënten met nierziekte in de eindfase die hemodialyse ondergaan.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 maand tot 17 jaar):

20 microgram/kg (de maximale totale dosis mag niet hoger zijn dan 1.500 microgram) palonosetron toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie van 15 minuten die ongeveer 30 minuten vóór aanvang van de chemotherapie wordt gestart.

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron bij kinderen jonger dan 1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van palonosetron ter voorkoming van misselijkheid en braken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlenging van het QT-interval

Op alle geteste dosisniveaus induceerde palonosetron geen klinisch relevante verlenging van het QTc-interval. Er werd een specifiek grondig QT/QTc-onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers voor definitieve gegevens die het effect van palonosetron op QT/QTc aantonen (zie rubriek 5.1).

Desondanks, zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, dient men bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of waarschijnlijk zullen krijgen voorzichtig te zijn met het gebruik van palonosetron. Deze aandoeningen doen zich voor bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis van QT-verlenging, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, brady-aritmieën, geleidingsstoornissen en bij patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen gebruiken die leiden tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te worden gecorrigeerd vóór toediening van 5-HT₃-antagonisten.

Interferentie met serotonerge geneesmiddelen

Bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten, hetzij alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)), is het serotoninesyndroom gerapporteerd. Het is raadzaam patiënten op passende wijze te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen.

Overig

Daar palonosetron de transitijd in de dikke darm kan verlengen, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van obstipatie of tekenen van subacute intestinale obstructie na toediening onder controle gehouden te worden. Er zijn twee gevallen geweest van obstipatie met fecale impactie in verband met palonosetron 750 microgram waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk was.

Palonosetron Accord dient niet te worden gebruikt voor het voorkómen of behandelen van misselijkheid en braken gedurende de dagen na chemotherapie, indien dit geen verband houdt met een andere toediening van chemotherapie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palonosetron wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. Op basis van *in-vitro*-onderzoeken remt of induceert palonosetron cytochrom P450 iso-enzym niet bij klinisch relevante concentraties.

Chemotherapeutica

In preklinische onderzoeken werd antitumorwerking van de vijf geteste chemotherapeutica (cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine en mitomycine C) niet geremd door palonosetron.

Metoclopramide

In een klinisch onderzoek werd geen significante farmacokinetische interactie getoond tussen één enkele intraveneuze dosis palonosetron en steady-state concentratie van orale metoclopramide, een CYP2D6-remmer.

CYP2D6-inductoren en -remmers

In een populatiefarmacokinetische analyse is aangetoond dat er geen significant effect was op palonosetronklaring bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-inductoren (dexametason en rifampicine) en -remmers (inclusief amiodaron, celecoxib, chloorpromazine, cimetidine, doxorubicine, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, kinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline of terbinafine).

Corticosteroïden

Palonosetron is veilig toegediend met corticosteroïden.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) zijn er meldingen geweest van het serotoninesyndroom.

Andere geneesmiddelen

Palonosetron is veilig toegediend met analgetica, anti-emetica/nauseantica, antispasmodica en anticholinergica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor palonosetron zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit dieronderzoek met betrekking tot de overdracht via de placenta (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring met palonosetron bij menselijke zwangerschappen. Daarom dient palonosetron niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij de arts van mening is dat het noodzakelijk is.

Borstvoeding

Daar er geen informatie is over uitscheiding van palonosetron in moedermelk, dient het geven van borstvoeding tijdens de behandeling gestopt te worden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van palonosetron op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar palonosetron duizeligheid, somnolentie of vermoeidheid kan induceren, dienen patiënten gewaarschuwd te worden wanneer zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen met een dosis van 250 microgram (633 patiënten in totaal) waren de meest opgemerkte bijwerkingen, ten minste mogelijk in verband met palonosetron, hoofdpijn (9 %) en obstipatie (5 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de klinische onderzoeken werden de volgende bijwerkingen opgemerkt als mogelijk of waarschijnlijk verband houdend met palonosetron. Deze werden geclassificeerd als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Zeer zelden ($< 1/10.000$) voorkomende bijwerkingen werden postmarketing gerapporteerd.

Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen hieronder in afnemende ernst gepresenteerd.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)	Zeer zelden voorkomende bijwerkingen ° (<1/10.000)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid, anafylaxie, anafylactische/ anafylactoïde reacties en shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie, metabole stoornissen, hypocalciëmie, hypokaliëmie, anorexia, hyperglykemie, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Angst, euforische stemming	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Somnolentie, slapeloosheid, paresthesie, hypersomnie, perifere sensorische neuropathie	
Oogaandoeningen		Oogirritatie, amblyopie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Bewegingsziekte, tinnitus	
Hartaandoeningen		Tachycardie, bradycardie, extrasystolen, myocardischemie, sinustachycardie, sinusaritmie, supraventriculaire extrasystolen	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie, aderverkleuring, aderopzwellung	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hik	
Maagdarmstelselaandoeningen	Obstipatie, diarree	Dyspepsie, abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritische uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, glycosurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pyrexie, vermoeidheid, warm hebben, op griep lijkende ziekte	Injectieplaatsreactie *
Onderzoeken		Verhoogde transaminasen, electrocardiogram QT verlengd	

* Omvat het volgende: branden, induratie, ongemak en pijn

Pediatrische patiënten

In pediatrisch klinisch onderzoek naar het voorkómen van misselijkheid en braken geïnduceerd door matige of zeer emetogene chemotherapie ontvingen 402 patiënten een enkelvoudige dosis palonosetron (3, 10 of 20 mcg/kg). De volgende vaak of soms voorkomende bijwerkingen werden voor palonosetron gemeld. Er werd geen enkele bijwerking gemeld met een frequentie van >1 %.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dyskinesie
Hartaandoeningen		Elektrocardiogram QT verlengd geleidingsstoornis, sinustachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, dyspneu, epistaxis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritus, huidaandoening, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, pijn op de infusieplaats, reactie op de infusieplaats, pijn

De bijwerkingen werden beoordeeld bij pediatrie patiënten die maximaal 4 cycli chemotherapie met palonosetron ontvingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen zijn doses van maximaal 6 mg gebruikt. De hoogste dosisgroep vertoonde een soortgelijke incidentie van bijwerkingen in vergelijking met de andere dosisgroepen en er werden geen dosisreactie-effecten opgemerkt. In het onwaarschijnlijke geval van overdosering met palonosetron dient dit behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn geen dialyse-onderzoeken uitgevoerd; gezien het grote distributievolume is dialyse echter waarschijnlijk geen effectieve behandeling in geval van palonosetronoverdosering.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in pediatrie klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica/nauseantica, serotonine (5HT₃)-antagonisten, ATC-code: A04AA05

Werkingsmechanisme

Palonosetron is een selectieve hoge-affiniteitsreceptorantagonist van de 5HT₃-receptor.

Klinische veiligheid en werkzaamheid

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met in totaal 1.132 patiënten die matig emetogene chemotherapie ontvingen bestaande uit cisplatine ≤50 mg/m², carboplatine, cyclofosfamide

$\leq 1.500 \text{ mg/m}^2$ en doxorubicine $>25 \text{ mg/m}^2$, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg (halfwaardetijd 4 uur) of dolasetron 100 mg (halfwaardetijd 7,3 uur) die op dag 1 zonder dexamethason intraveneus werd toegediend.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met in totaal 667 patiënten die zeer emetogene chemotherapie ontvingen bestaande uit cisplatine $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, cyclofosfamide $> 1.500 \text{ mg/m}^2$ en dacarbazine, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg die op dag 1 intraveneus werd toegediend. Dexamethason werd bij 67 % van de patiënten voorafgaand aan chemotherapie profylactisch toegediend.

De centrale onderzoeken zijn niet ontworpen voor het bepalen van de werkzaamheid van palonosetron bij pas na enige tijd optredende misselijkheid en braken. De anti-emetische werkzaamheid werd opgemerkt gedurende 0-24 uur, 24-120 uur en 0-120 uur. Resultaten voor de onderzoeken naar matig emetogene chemotherapie en voor het onderzoek naar zeer emetogene chemotherapie zijn in de volgende tabellen samengevat.

Palonosetron was niet inferieur versus de comparatoren in de acute emesefase, zowel in matig als zeer emetogene gevallen.

Hoewel vergelijkbare werkzaamheid van palonosetron in meerdere cycli niet is aangetoond tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken, gingen 875 patiënten die deelnamen aan de drie fase 3-onderzoeken door in een open-label veiligheidsonderzoek en werden gedurende maximaal 9 extra chemotherapiecycli behandeld met palonosetron 750 microgram. De algehele veiligheid werd gedurende alle cycli in stand gehouden.

Tabel 1: Percentage van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase in het matig emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron

	Palonosetron 250 mcg (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (geen emese en geen noodmedicatie)				97,5 % CI^b
0 – 24 uur	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 uur	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 uur	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Volledige controle (volledige respons en slechts lichte misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 uur	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 uur	63,0	44,9	18,1	0,001
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 uur	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 uur	45,0	36,2	8,8	NS

a Behandelingsintentie-cohort

b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan -15 % toont non-inferioriteit aan tussen palonosetron en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$

Tabel 2: Percentage van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase in het matig emetogene chemotherapie-onderzoek versus dolasetron

	Palonosetron 250 mcg (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (geen emese en geen noodmedicatie)			97,5 % CI^b	
0 – 24 uur	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 uur	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 uur	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Volledige controle (volledige respons en slechts lichte misselijkheid)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 uur	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 uur	41,8	30,9	10,9	0,027
Geen misselijkheid (Likert-schaal)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 uur	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 uur	33,9	22,5	11,4	0,014

a Behandelingsintentie-cohort

b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan -15% toont non-inferioriteit aan tussen palonosetron en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Tabel 3: Percentage van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase in het zeer emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron

	Palonosetron 250 mcg (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (geen emese en geen noodmedicatie)				97,5 % CI^b
0 – 24 uur	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 uur	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 uur	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Volledige controle (volledige respons en slechts lichte misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 uur	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 uur	37,7	29,0	8,7	NS
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 uur	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 uur	33,6	32,1	1,5	NS

a Behandelingssintentie-cohort

b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan -15 % toont non-inferioriteit aan tussen palonosetron en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Het effect van palonosetron op bloeddruk, hartslag en elektrocardiogram-(ECG-)parameters inclusief QTc waren vergelijkbaar met ondansetron en dolasetron in klinische onderzoeken naar door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV). In niet-klinische onderzoeken beschikt palonosetron over het vermogen ionenkanalen te blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en repolarisatie en de duur van het werkingspotentieel te verlengen.

Het effect van palonosetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd onderzoek bij volwassen mannen en vrouwen. Het doel was het evalueren van de ECG-effecten van intraveneus toegediende palonosetron in enkele doses van 0,25, 0,75 of 2,25 mg bij 221 gezonde proefpersonen. Het onderzoek toonde geen effect op de duur van het QT/QTc-interval aan, evenmin als elk ander ECG-interval, bij doses tot maximaal 2,25 mg. Er werden geen klinisch significante veranderingen op de hartslag, atrioventriculaire (AV) conductie en cardiale repolarisatie gezien.

Pediatrijsche patiënten

Voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV):

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron intraveneus in enkelvoudige doses van 3 mcg/kg en 10 mcg/kg werd in het eerste klinische onderzoek onderzocht bij 72 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (12 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (31 patiënten) en 12 tot 17 jaar oud (29 patiënten), die zeer of matig emetogene chemotherapie ontvingen. Dit leidde op geen van de dosisniveaus tot veiligheidsproblemen. De primaire werkzaamheidsvariabele was het aantal patiënten met een volledige respons (CR, gedefinieerd als geen emetische episode en geen noodmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na aanvang van de toediening van chemotherapie. De werkzaamheid na palonosetron 10 mcg/kg in vergelijking met palonosetron 3 mcg/kg was respectievelijk 54,1 % en 37,1 %.

De werkzaamheid van palonosetron voor het voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken bij pediatrie kankerpatiënten werd aangetoond in een tweede hoofdonderzoek naar non-inferioriteit waarin een enkelvoudige intraveneuze infusie van palonosetron vergeleken werd met een intraveneuze behandeling met ondansetron. In totaal werden 493 pediatrie patiënten in de leeftijd van 64 dagen tot 16,9 jaar die matig (69,2 %) of zeer emetogene chemotherapie (30,8 %) kregen, behandeld met palonosetron 10 mcg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetron 20 mcg/kg (maximum 1,5 mg) of ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale totale dosis 32 mg) 30 minuten vóór aanvang van de emetogene chemotherapie gedurende Cyclus 1. De meeste patiënten waren niet chemotherapie-naïef (78,5 %), in alle behandelingsgroepen. De emetogene chemotherapie die werd toegediend, bestond uit doxorubicine, cyclofosfamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine en daunorubicine. Bij 55 % van de patiënten werden adjuvante corticosteroiden, waaronder dexamethason, samen met de chemotherapie toegediend. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de Complete Respons in de acute fase van de eerste cyclus chemotherapie, gedefinieerd als niet braken, niet kokhalzen en geen noodmedicatie in de eerste 24 uur na aanvang van de chemotherapie. De werkzaamheid was gebaseerd op het aantonen van non-inferioriteit van intraveneuze palonosetron ten opzichte van intraveneuze ondansetron. De criteria voor non-inferioriteit werden bereikt als de ondergrens van het 97,5 %-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het Complete Responspercentage van intraveneuze palonosetron min intraveneuze ondansetron boven -15 % lag. In de groepen met palonosetron 10 mcg/kg, 20 mcg/kg en ondansetron was het aantal patiënten met CR_{0-24u} 54,2 %, 59,4 % en 58,6 %. Aangezien het 97,5 %-betrouwbaarheidsinterval (voor stratum aangepaste Mantel-Haenszel test) van het verschil in CR_{0-24u} tussen palonosetron 20 mcg/kg en ondansetron [-11,7 %, 12,4 %] was, toonde de dosis palonosetron 20 mcg/kg non-inferioriteit ten opzichte van ondansetron aan.

Hoewel dit onderzoek aantoonde dat pediatrie patiënten een hogere dosis palonosetron nodig hebben dan volwassenen ter voorkoming van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, komt het veiligheidsprofiel overeen met het profiel dat voor volwassenen werd vastgesteld (zie rubriek 4.8). In rubriek 5.2 wordt farmacokinetische informatie verstrekt.

Voorkómen van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB):

Er werden twee pediatrie onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron intraveneus in enkelvoudige doses van 1 mcg/kg en 3 mcg/kg werd in het eerste klinische onderzoek vergeleken bij 150 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (7 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (96 patiënten) en 12 tot 16 jaar oud (47 patiënten), die een electieve chirurgische ingreep ondergingen. Dit leidde in geen van de behandelingsgroepen tot veiligheidsproblemen. Het aantal patiënten zonder emesis gedurende 0-72 uur postoperatief na palonosetron 1 mcg/kg of 3 mcg/kg (88 % vs 84 %) was vergelijkbaar.

Het tweede pediatrie onderzoek was een multicentrisch, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in parallele groepen met een enkelvoudige dosis waarin intraveneuze palonosetron (1 mcg/kg, max. 0,075 mg) vergeleken werd met intraveneuze ondansetron. In totaal namen 670 pediatrie chirurgische patiënten in de leeftijd van 30 dagen tot 16,9 jaar deel aan het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, namelijk de Complete Respons (CR: niet braken, niet kokhalzen en geen anti-emetische noodmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na de operatie, werd bereikt bij 78,2 % van de patiënten in de groep met palonosetron en 82,7 % in de groep met ondansetron. Rekening houdend met de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van -10 % was het statistische betrouwbaarheidsinterval voor non-inferioriteit, berekend op basis van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltest, voor het verschil in het primaire eindpunt, namelijk de complete respons (CR), [-10,5; 1,7 %]. Er werd dus geen non-inferioriteit aangetoond. In geen enkele behandelingsgroep waren er nieuwe veiligheidsbezwaren.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrie patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening wordt een aanvankelijke daling in de plasmaconcentraties gevolgd door een trage eliminatie uit het lichaam met een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en gebied onder de concentratietijdcurve ($AUC_{0-\infty}$) zijn gewoonlijk dosisproportioneel over het dosisbereik van 0,3-90 mcg/kg bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten.

Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eens per twee dagen voor 3 doses aan 11 patiënten met testikelkanker was de gemiddelde (\pm SD) verhoging in plasmaconcentratie vanaf Dag 1 tot Dag 5 42 ± 34 %. Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen aan 12 gezonde proefpersonen was de gemiddelde (\pm SD) verhoging in plasmapalonosetronconcentratie vanaf Dag 1 tot Dag 3 110 ± 45 %.

Farmacokinetische simulaties geven aan dat de totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) van 0,25 mg intraveneuze palonosetron gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags toegediend overeenkwam met een enkele intraveneuze dosis van 0,75 mg, hoewel de C_{max} van de 0,75 mg enkele dosis hoger was.

Distributie

Palonosetron in de aanbevolen dosis wordt wijd verspreid in het lichaam met een distributievolume van ongeveer 6,9 tot 7,9 l/kg. Ongeveer 62 % van palonosetron wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Palonosetron wordt via een dubbele route uitgescheiden, ongeveer 40 % wordt uitgescheiden via de nieren en ongeveer 50 % wordt gemetaboliseerd om twee primaire metabolieten te vormen die minder dan 1 % van de 5HT₃-receptorantagonistwerking van palonosetron hebben. *In-vitro*-metabolisme-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP2D6 en, in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 iso-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Klinische farmacokinetische parameters verschillen echter niet significant tussen slechte en extensieve metabolieten van CYP2D6-substraten. Palonosetron remt of induceert fr cytochroom P450 iso-enzymen niet in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na een enkele intraveneuze dosis van 10 microgram/kg [¹⁴C]-palonosetron, werd ongeveer 80 % van de dosis binnen 144 uur teruggevonden in de urine waarbij palonosetron ongeveer 40 % van de toegediende dosis als onveranderde werkzame stof vertegenwoordigde. Na een enkele intraveneuze bolustoediening bij gezonde proefpersonen was de totale lichaamsklaring van palonosetron 173 ± 73 ml/min en renale klaring 53 ± 29 ml/min. De lage totale lichaamsklaring en het hoge distributievolume resulteerden in een terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 40 uur. Tien procent van de patiënten hebben een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaarde van meer dan 100 uur.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Ouderen

Leeftijd is niet van invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten.

Geslacht

Geslacht is niet van invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Dosisaanpassing op basis van geslacht is niet nodig.

Pediatrie patiënten

Farmacokinetische gegevens van een enkelvoudige dosis intraveneuze palonosetron werden verkregen van een subgroep pediatrie kankerpatiënten (n=280) die 10 mcg/kg of 20 mcg/kg ontvingen. Wanneer de dosis van 10 mcg/kg naar 20 mcg/kg werd verhoogd, werd een dosisproportionele verhoging in de gemiddelde AUC waargenomen. Na een intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis palonosetron 20 mcg/kg waren de piekplasmaconcentraties (C_T) die op het einde van de 15 minuten durende infusie werden gemeld, sterk verschillend in alle leeftijdsgroepen en hadden de neiging om lager te zijn bij patiënten <6 jaar in vergelijking met oudere pediatrie patiënten. De mediane halfwaardetijd was 29,5 uur bij alle leeftijdsgroepen en varieerde van ongeveer 20 tot 30 uur bij de verschillende leeftijdsgroepen na toediening van 20 mcg/kg.

De totale lichaamsklaring (l/u/kg) bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen. Er zijn geen schijnbare verschillen in het distributievolume wanneer dit wordt uitgedrukt in l/kg.

Tabel 4. Farmacokinetische parameters bij pediatrie kankerpatiënten na intraveneuze infusie van palonosetron 20 mcg/kg gedurende 15 minuten en bij volwassen kankerpatiënten die doses van 3 en 10 mcg/kg palonosetron via intraveneuze bolus toegediend kregen

	Pediatrie kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	<2j	2 tot <6j	6 tot <12j	12 tot <17j	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , u·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} , uur	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
Klaring ^c , l/u/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)
Distributievolume ^{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 Farmacokinetische parameters uitgedrukt als geometrisch gemiddelde (CV) behalve voor T_{1/2}, wat mediane waarden zijn.

^b Farmacokinetische parameters uitgedrukt als rekenkundig gemiddelde (SD)

^c Bij pediatrie patiënten werden de klaring en het distributievolume aangepast voor gewicht en berekend op basis van beide doseringsgroepen van 10 mcg/kg en 20 mcg/kg samen. Voor de volwassenen worden de verschillende doseringsniveaus aangeduid in de kolomtitel.

^d V_{ss} (steady state) wordt gerapporteerd voor pediatrie kankerpatiënten, terwijl V_z (eliminatie) gerapporteerd wordt voor volwassen kankerpatiënten.

Nierfunctiestoornis

Lichte tot matige nierfunctiestoornis heeft geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. Ernstige nierfunctiestoornis verlaagt de renale klaring, maar totale lichaamsklaring bij deze patiënten is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met

nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij dialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met de gezonde proefpersonen heeft leverfunctiestoornis geen significante invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en gemiddelde systemische blootstelling van palonosetron verhoogd is bij de proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis, rechtvaardigt dit geen dosisverlaging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Niet-klinische onderzoeken geven aan dat palonosetron, alleen in zeer hoge concentraties, ionkanalen kan blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en repolarisatie en verlengen de duur van het actiepotentiaal.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar uit dieronderzoek met betrekking tot overdracht via de placenta (zie rubriek 4.6).

Palonosetron is niet mutageen. Gedurende twee jaar dagelijks toegepaste hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis ten minste 30 keer de menselijke therapeutische blootstelling veroorzaakt) heeft een hoger percentage levertumoren, endocriene neoplasma's (in schildklier, hypofyse, pancreas, medullis adrenalisis) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen veroorzaakt. De onderliggende mechanismen zijn niet volledig doorgrond, maar in verband met de gebruikte hoge doses en daar palonosetron bij mensen bedoeld is voor één enkele toepassing, worden deze bevindingen niet relevant geacht voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol,
Citroenzuurmonohydraat,
Natriumcitraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing),
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de injectieflacon dient het onmiddellijk gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon, buisvormig, van 6 ml van type I helder glas, afgesloten met chlorobutylrubberstop en verzegeld met een flip-off aluminium krimpstop.

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon met daarin 5 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing dient afgevoerd te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1104/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 12 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palonosetron Accord 250 microgram oplossing voor injectie
palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 250 microgram palonosetron (als hydrochloride) in 5 ml (50 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, geconcentreerd zoutzuur, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 x 5 ml injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte oplossing weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1104/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Palonosetron Accord 250 microgram oplossing voor injectie
palonosetron

IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mcg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Palonosetron Accord, 250 microgram, oplossing voor injectie palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Palonosetron Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Palonosetron Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Palonosetron Accord behoort tot een geneesmiddelengroep die bekend is als serotonine (5HT₃) antagonist.

Deze beschikken over het vermogen de werking van de chemische stof serotonine, die misselijkheid en braken kan veroorzaken, te blokkeren.

Palonosetron Accord wordt gebruikt voor het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met kankerchemotherapie bij volwassenen, jongeren en kinderen ouder dan één maand.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- wanneer u acute darmobstructie of een voorgeschiedenis van herhaalde obstipatie heeft.
- wanneer u Palonosetron Accord gebruikt naast andere geneesmiddelen die een abnormaal hartritme kunnen veroorzaken zoals amiodaron, nicardipine, kinidine, moxifloxacine, erytromycine, haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine, domperidon.
- wanneer u een persoonlijke of familiegeschiedenis heeft van veranderingen in hartritme (QT-verlenging).
- wanneer u andere hartproblemen heeft.
- wanneer u een onbehandeld verstoord evenwicht van bepaalde mineralen, zoals kalium en magnesium, in uw bloed heeft.

Het wordt afgeraden Palonosetron Accord op de dagen na chemotherapie te nemen tenzij u nog een andere chemotherapiecycle krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Palonosetron Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt onder meer voor:

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), gebruikt voor het behandelen van depressie en/of angst, waaronder fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
SNRI's (serotoninenoradrenalineheropnameremmers), gebruikt voor het behandelen van depressie en/of angst, waaronder venlafaxine, duloxetine.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Dan zal uw arts u geen Palonosetron Accord toedienen tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Het is niet bekend of Palonosetron Accord schadelijke effecten zal hebben bij gebruik tijdens zwangerschap.

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Palonosetron Accord wordt aangetroffen in moedermelk.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Palonosetron Accord kan duizeligheid of vermoeidheid veroorzaken. Wanneer dit het geval is, dient u geen voertuig te besturen of gereedschap of machines te gebruiken.

Palonosetron Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Normaal zal een arts of verpleegkundige Palonosetron Accord ongeveer 30 minuten vóór de start van de chemotherapie injecteren.

Volwassenen

De aanbevolen dosering Palonosetron Accord is 250 microgram, gegeven als een snelle injectie in een ader.

Kinderen en jongeren (1 maand tot 17 jaar)

De arts zal de dosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht. De maximale dosis is echter 1.500 microgram.

Palonosetron Accord wordt toegediend als een langzame infusie in een ader.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Volwassenen

Vaak: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 mensen

- hoofdpijn
- duizeligheid
- obstipatie en diarree.

Soms: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen

- hoge of lage bloeddruk
- abnormale hartslag of verminderde bloedtoevoer naar het hart
- verandering in de kleur van de ader en/of aderen worden groter
- abnormaal hoge of lage kaliumspiegels in het bloed
- hoge suikerspiegels in het bloed of suiker in de urine
- lage calciumspiegels in het bloed
- hoge spiegels van het pigment bilirubine in het bloed
- hoge spiegels van bepaalde leverenzymen
- overdreven opgewekte stemming of angstgevoelens
- slaperigheid of problemen met slapen
- vermindering of verlies van eetlust
- zwakte, vermoeidheid, koorts of griepachtige symptomen
- dof gevoel, branderig, prikkend of tintelend gevoel op de huid
- jeukende huiduitslag
- gezichtsstoornis of oogirritatie
- wagen- of reisziekte
- oorsuizen
- hik, winderigheid, droge mond of indigestie
- buikpijn, maagpijn
- problemen met urineren
- gewrichtspijn
- afwijkingen in een electrocardiogram (QT-verlenging)

Zeer zelden kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 mensen

- allergische reacties op Palonosetron Accord.

De tekenen kunnen zijn: zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of keel, problemen met de ademhaling of flauwte; u kunt ook een jeukende, bultvormige uitslag (netelroos) opmerken, een branderig gevoel of pijn op de injectieplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vaak: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 mensen

- hoofdpijn

Soms: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen

- duizeligheid
- schokkende lichaamsbewegingen
- abnormale hartslag
- hoesten en kortademigheid
- neusbloedingen
- jeukende huiduitslag of netelroos
- koorts
- pijn op de plaats van infusie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing afvoeren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palonosetron (als hydrochloride).
Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron. Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, dinatriumedetaat, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide (voor pH-instelling), geconcentreerd zoutzuur (voor pH-instelling) en water voor injecties (zie rubriek 2 “Palonosetron Accord bevat natrium”).

Hoe ziet Palonosetron Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Palonosetron Accord oplossing voor injectie is een transparante, kleurloze oplossing in een glazen injectieflacon van 6 ml, afgesloten met een chlorobutylrubberstop en verzegeld met een flip-off aluminium krimpdop. Elke injectieflacon bevat één dosis.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.