

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Palonosetron Accord 250 microgrammes solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 5 ml de solution contient 250 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide incolore, pratiquement exempte de particules visibles, pH 3,0 à 3,9, osmolarité 260-320 mOsm/l.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Palonosetron Accord est indiqué chez l'adulte dans

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes,
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Palonosetron Accord est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes,
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Palonosetron Accord ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie. Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous surveillance médicale appropriée.

Posologie

Adultes

250 microgrammes de palonosétron en administration unique sous forme de bolus intraveineux 30 minutes environ avant le début de la chimiothérapie. Palonosetron Accord doit être administré en 30 secondes.

Dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisantes, la co-administration d'un corticoïde avant la chimiothérapie peut améliorer l'efficacité de Palonosetron Accord.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) :

20 microgrammes/kg (la dose totale maximale ne doit pas dépasser 1 500 microgrammes) de palonosétron en administration unique sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes commençant environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

La sécurité et l'efficacité du palonosétron chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les données concernant l'utilisation du palonosétron dans la prévention des nausées et vomissements chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QT

Quelle que soit la posologie étudiée, le palonosétron n'a pas entraîné d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc. Une étude approfondie spécifique de l'intervalle QT/QTc a été menée chez des volontaires sains pour obtenir des données définitives démontrant l'effet du palonosétron sur l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 5.1).

Cependant, comme pour d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation de palonosétron chez des patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont notamment des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les déséquilibres électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies, les troubles de la conduction et l'administration d'antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Interactions avec les médicaments sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

Autre

Comme le palonosétron peut augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration de Palonosetron Accord. Deux cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de 750 microgrammes de palonosétron.

Palonosetron Accord ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement des nausées et vomissements au cours des jours suivants la chimiothérapie, si une autre chimiothérapie n'est pas prévue.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Sur la base des études *in vitro*, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur de l'isoenzyme du cytochrome P450 aux concentrations cliniques.

Agents anticancéreux

Dans les études précliniques, le palonosétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale des cinq agents anticancéreux testés (cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine et mitomycine C).

Métoclopramide

Dans une étude clinique, il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique significative entre une administration unique par voie intraveineuse de palonosétron et le métoclopramide à l'état d'équilibre par voie orale, qui est un inhibiteur du CYP2D6.

Inducteurs et inhibiteurs du CYP2D6

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'effet significatif sur la clairance du palonosétron en cas d'administration concomitante avec des inducteurs (dexaméthasone et rifampicine) et des inhibiteurs du CYP2D6 (incluant l'amiodarone, le célécoxib, la chlorpromazine, la cimetidine, la doxorubicine, la fluoxétine, l'halopéridol, la paroxétine, la quinidine, la ranitidine, le ritonavir, la sertraline ou la terbinafine).

Corticoïdes

Il n'a pas été observé d'effet indésirable en cas d'administration concomitante de palonosétron et de corticoïdes.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN).

Autres médicaments

L'administration concomitante de palonosétron et de médicaments analgésiques, antiémétiques/antinauséux, antispasmodiques et anticholinergiques a été bien tolérée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Par conséquent, le palonosétron ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du palonosétron dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du palonosétron sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Comme le palonosétron peut provoquer des vertiges, de la somnolence ou une fatigue, les patients doivent être avertis s'ils doivent conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques menées chez des patients adultes à la dose de 250 microgrammes (633 patients au total), les réactions indésirables les plus fréquentes considérées comme ayant une relation au moins possible avec le palonosétron ont été des céphalées (9 %) et une constipation (5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Dans les études cliniques, les effets indésirables (EI) ci-dessous ont été jugés comme ayant une relation possible ou probable avec le palonosétron. Ils ont été classés comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Des EI très rares ($< 1/10\ 000$) ont été notifiés après commercialisation.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	EI fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	EI peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	EI très rares (< 1/10 000)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, anaphylaxie, réactions et chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie, troubles métaboliques, hypocalcémie, hypokaliémie, anorexie, hyperglycémie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Anxiété, euphorie	
Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges	Somnolence, insomnie, paresthésies, hypersomnie, neuropathie sensitive périphérique	
Affections oculaires		Irritation oculaire, amblyopie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Cinépathie, acouphènes	
Affections cardiaques		Tachycardie, bradycardie, extrasystoles, ischémie myocardique, tachycardie sinusale, arythmie sinusale, extrasystoles supraventriculaires	
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension, coloration anormale des veines, turgescence veineuse	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhées	Dyspepsie, douleurs abdominales, gastralgies, sécheresse de la bouche, flatulences	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite allergique, éruption prurigineuse	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, glycosurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, pyrexie, fatigue, sensation fiévreuse, syndrome grippal	Réaction au site d'injection*
Investigations		Élévation des transaminases, allongement de l'intervalle QT à l'ECG	

* Incluant : brûlure, induration, gêne et douleur

Population pédiatrique

Dans les études cliniques menées dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante, 402 patients ont reçu une dose unique de palonosétron (3, 10 ou 20 mcg/kg). Les effets indésirables fréquents et peu fréquents ci-dessous ont été rapportés avec le palonosétron, aucun n'ayant été observé avec une fréquence > 1 %.

Classe de système d'organe	EI fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	EI peu fréquents (≥ 1/1 000, <1/100)
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses, dyskinésie
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG, troubles de la conduction, tachycardie sinusale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée, épistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite allergique, prurit, affections cutanées, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, douleur

Les effets indésirables ont été évalués chez des patients pédiatriques recevant le palonosétron pendant 4 cycles de chimiothérapie au maximum.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses allant jusqu'à 6 mg ont été utilisées lors des études cliniques menées chez des patients adultes. L'incidence d'effets indésirables dans le groupe recevant la dose la plus élevée a été comparable à celle observée dans les autres groupes de dose et aucun effet dose-réponse n'a été observé. Dans le cas peu probable d'un surdosage avec le palonosétron, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Il n'a pas été réalisé d'études relatives à la dialyse; cependant, étant donné le gros volume de distribution, la dialyse risque de n'être d'aucune utilité en cas de surdosage avec le palonosétron.

Population pédiatrique

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5HT₃),
Code ATC : A04AA05

Mécanisme d'action

Le palonosétron est un antagoniste sélectif à haute affinité des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors de deux études randomisées en double aveugle menées chez 1 132 patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, incluant cisplatine à ≤ 50 mg/m², carboplatine, cyclophosphamide à $\leq 1\ 500$ mg/m² et doxorubicine à > 25 mg/m², le palonosétron (250 microgrammes et 750 microgrammes) a été comparé à ondansétron 32 mg (demi-vie de 4 heures) ou dolasétron 100 mg (demi-vie de 7,3 heures) administré par voie intraveineuse le premier jour, sans dexaméthasone.

Lors d'une étude randomisée en double aveugle conduite sur 667 patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante incluant cisplatine à ≥ 60 mg/m², cyclophosphamide à $> 1\ 500$ mg/m² et dacarbazine, le palonosétron 250 microgrammes et 750 microgrammes a été comparé à l'ondansétron 32 mg administré par voie intraveineuse le premier jour. Un traitement prophylactique par la dexaméthasone a été administré avant la chimiothérapie chez 67 % des patients.

Les études pivots n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du palonosétron pour les nausées et les vomissements à apparition retardée. L'action antiémétique a été observée pendant 0-24 heures, 24-120 heures et 0-120 heures. Les résultats des études sur la chimiothérapie modérément émétisante et de l'étude sur la chimiothérapie hautement émétisante sont récapitulés dans les tableaux ci-dessous.

Dans les deux contextes, traitements modérément et hautement émétisante, le palonosétron n'a pas été inférieur aux comparateurs dans la phase aiguë des vomissements.

Bien que l'efficacité comparative du palonosétron lors de cycles multiples n'ait pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées, 875 patients inclus dans les trois essais de phase III ont continué de recevoir du palonosétron, à la dose de 750 microgrammes, dans le cadre d'un essai en ouvert visant à suivre la tolérance du produit, au maximum lors des 9 cycles supplémentaires de chimiothérapies. Le palonosétron a été bien toléré pendant tous les cycles.

Tableau 1 : Pourcentage de patients^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans les études de chimiothérapie modérément émétisante *versus* ondansétron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 189)	Ondansétron 32 milligrammes (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours) IC à 97,5 %^b				
0 – 24 heures	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 heures	74,0	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 heures	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				valeur p^c
0 – 24 heures	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 heures	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 heures	63,0	44,9	18,1	0,001
Absence de nausées (échelle de Likert)				valeur p^c
0 – 24 heures	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 heures	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 heures	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohorte Intention de traiter.

^b L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à –15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi². Niveau de significativité à $\alpha=0,05$.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans l'étude de chimiothérapie modérément émétisante *versus* dolasétron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 185)	Dolasétron 100 milligrammes (n = 191)	Delta %	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours) IC à 97,5 %^b				
0 – 24 heures	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 heures	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 heures	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées) valeur <i>p</i>^c				
0 – 24 heures	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 heures	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 heures	41,8	30,9	10,9	0,027
Absence de nausées (échelle de Likert) valeur <i>p</i>^c				
0 – 24 heures	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 heures	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 heures	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohorte Intention de traiter.

^b Les études visaient à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi². Niveau de significativité à $\alpha = 0,05$.

Tableau 3 : Pourcentage de patients ^a répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans l'étude de chimiothérapie fortement émétisante *versus* ondansétron)

	Palonosétron 250 microgrammes (n = 223)	Ondansétron 32 milligrammes (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours) IC à 97,5 %^b				
0 – 24 heures	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 heures	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 heures	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées) valeur <i>p</i>^c				
0 – 24 heures	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 heures	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 heures	37,7	29,0	8,7	NS
Absence de nausées (échelle de Likert) valeur <i>p</i>^c				
0 – 24 heures	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 heures	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 heures	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohorte Intention de traiter.

^b Les études visaient à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre le palonosétron et le comparateur.

^c Test du Chi². Niveau de significativité à $\alpha = 0,05$.

L'effet du palonosétron sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres d'électrocardiogramme (ECG), incluant l'intervalle QTc, a été comparable à celui de l'ondansétron et du dolasetron au cours des études cliniques sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC). Lors des études précliniques, le palonosétron peut inhiber les canaux ioniques impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action.

L'effet du palonosétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacin) sur des groupes parallèles composés d'hommes et de femmes adultes. L'objectif était d'évaluer les effets du palonosétron sur les paramètres ECG lorsqu'il est administré par voie intraveineuse en doses uniques de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg chez 221 volontaires sains. L'étude a démontré l'absence d'effet du palonosétron à des doses allant jusqu'à 2,25 mg sur la durée de l'intervalle QT/QTc et sur tous les autres intervalles ECG. Aucune modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque, de la conduction auriculo-ventriculaire (AV) et de la repolarisation cardiaque n'a été observée.

Population pédiatrique

Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie intraveineuse en doses uniques de 3 µg/kg et 10 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 72 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (12 patients), 2 à 11 ans (31 patients) et 12 à 17 ans (29 patients), recevant une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante. Aucun problème de tolérance n'a été observé, quelle que soit la dose. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) au cours des premières 24 heures suivant le début de

l'administration de la chimiothérapie. L'efficacité a été respectivement de 54,1 % et 37,1 % avec le palonosétron 10 µg/kg et 3 µg/kg.

L'efficacité du palonosétron pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer a été démontrée dans une seconde étude pivot de non-infériorité comparant une perfusion intraveineuse unique de palonosétron à un traitement par l'ondansétron intraveineux. Au total, 493 enfants et adolescents âgés de 64 jours à 16,9 ans recevant une chimiothérapie modérément (69,2 %) ou hautement (30,8 %) émétisante ont été traités par le palonosétron 10 µg/kg (dose maximale : 0,75 mg), le palonosétron 20 µg/kg (dose maximale : 1,5 mg) ou l'ondansétron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante pendant le cycle 1. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients (78,5 %) avait reçu une chimiothérapie antérieure. Les chimiothérapies émétisantes administrées étaient : doxorubicine, cyclophosphamide (< 1 500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine et daunorubicine. Une corticothérapie adjuvante, dont la dexaméthasone, était administrée avec la chimiothérapie chez 55 % des patients. Le critère principal d'efficacité était la réponse complète dans la phase aiguë du premier cycle de chimiothérapie, définie par l'absence de vomissements, de haut-le-cœur et l'absence de recours à un médicament de secours au cours des premières 24 heures suivant le début de la chimiothérapie. L'efficacité était fondée sur la démonstration de la non-infériorité du palonosétron IV par rapport à l'ondansétron IV. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour la différence dans les taux de réponse complète pour le palonosétron IV moins l'ondansétron IV était supérieure à -15 %. Les pourcentages de patients présentant une réponse complète pendant la période 0-24 heures (RC_{0-24h}) ont été de 54,2 %, 59,4 % et 58,6 % dans les groupes palonosétron 10 µg/kg, palonosétron 20 µg/kg et ondansétron. Puisque l'intervalle de confiance à 97,5 % (test de Mantel-Haenszel avec ajustement en fonction de la strate) de la différence dans les taux de RC_{0-24h} entre le palonosétron 20 µg/kg et l'ondansétron était [-11,7 % ; 12,4 %], la non-infériorité du palonosétron à la dose de 20 µg/kg par rapport à l'ondansétron a été démontrée.

Bien que cette étude ait montré que les patients pédiatriques ont besoin d'une dose de palonosétron plus élevée que les adultes pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, le profil de tolérance concorde avec celui qui a été établi chez les patients adultes (voir rubrique 4.8). Les données pharmacocinétiques sont présentées à la rubrique 5.2.

Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Deux études ont été menées chez des patients pédiatriques. La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie intraveineuse en doses uniques de 1 µg/kg et 3 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 150 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (7 patients), 2 à 11 ans (96 patients) et 12 à 16 ans (47 patients), devant subir une intervention chirurgicale programmée. Aucun problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement. Les pourcentages de patients exempts de vomissements pendant la période postopératoire de 0 à 72 heures ont été similaires avec le palonosétron 1 µg/kg ou 3 µg/kg (88 % versus 84 %).

La seconde étude chez des patients pédiatriques était une étude de non-infériorité à dose unique multicentrique, randomisée en double aveugle, à double placebo, en groupes parallèles, contrôlée contre comparateur actif, comparant le palonosétron par voie intraveineuse (1 µg/kg, dose maximale : 0,075 mg) à l'ondansétron par voie intraveineuse. Au total, 670 enfants et adolescents âgés de 30 jours à 16,9 ans ayant subi une intervention chirurgicale ont été inclus dans l'étude. Le critère principal d'efficacité, la réponse complète (RC : absence de vomissements et de haut-le-cœur et absence de recours à un médicament antiémétique de secours) au cours des premières 24 heures postopératoires a été atteint chez 78,2 % des patients du groupe palonosétron et 82,7 % des patients du groupe ondansétron. Étant donné la marge de non-infériorité prédéfinie de -10 %, l'intervalle de confiance de la non-infériorité statistique selon le test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la strate pour la différence dans le critère principal, c'est-à-dire la réponse complète (RC), était [-10,5 % ; 1,7 %] ; par conséquent, la non-infériorité n'a pas été démontrée. Aucun nouveau problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement.

Se reporter à la rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse, la diminution initiale des concentrations plasmatiques est suivie d'une élimination corporelle lente, avec une demi-vie d'élimination terminale de 40 heures environ. La concentration plasmatique maximale moyenne ($C_{\max}$) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ($ASC_{0-\infty}$) sont généralement dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 0,3-90 µg/kg chez les sujets sains et chez les patients cancéreux.

Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron tous les deux jours pour un total de trois doses chez 11 patients présentant un cancer testiculaire, l'augmentation moyenne ($\pm$ ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 5 a été de 42 ± 34 %. Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron une fois par jour pendant trois jours chez 12 volontaires sains, l'augmentation moyenne ($\pm$ ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 3 a été de 110 ± 45 %.

Les simulations pharmacocinétiques indiquent qu'après administration de 0,25 mg de palonosétron intraveineux une fois par jour pendant trois jours consécutifs, l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable à celle d'une dose intraveineuse unique de 0,75 mg, bien que la $C_{\max}$ d'une dose unique de 0,75 mg soit plus élevée.

Distribution

A la dose recommandée, le palonosétron est largement distribué dans l'organisme, avec un volume de distribution d'environ 6,9 à 7,9 l/kg. Environ 62 % du palonosétron sont liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le palonosétron est éliminé par deux voies : environ 40 % sont éliminés par le rein et environ 50 % sont métabolisés pour former deux métabolites principaux qui ont moins de 1 % de l'activité antagoniste du récepteur 5HT₃ du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que les isoenzymes CYP2D6 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP1A2, sont impliquées dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6. Aux concentrations cliniques, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination

Après une dose intraveineuse unique de 10 microgrammes/kg de [¹⁴C]-palonosétron, près de 80 % de la dose ont été récupérés dans l'urine dans les 144 heures, le palonosétron représentant 40 % environ de la dose administrée, sous forme de substance active inchangée. Après une administration unique en bolus intraveineux chez des sujets sains, la clairance corporelle totale du palonosétron a été de 173 ± 73 ml/m et la clairance rénale de 53 ± 29 ml/mn. La faible clairance corporelle totale et l'important volume de distribution se sont traduits par une demi-vie plasmatique d'élimination terminale de 40 heures environ. Chez 10 % des patients, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été supérieure à 100 heures.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Personnes âgées

L'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Sexe

Le sexe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du palonosétron administré par voie intraveineuse en une dose unique sont issues d'un sous-groupe de patients pédiatriques atteints d'un cancer (n = 280) qui ont reçu 10 µg/kg ou 20 µg/kg. Une augmentation dose-proportionnelle de l'ASC moyenne a été observée lorsque la dose a été augmentée de 10 µg/kg à 20 µg/kg. Après une perfusion intraveineuse unique de palonosétron 20 µg/kg, les concentrations plasmatiques maximales (C_T) observées à la fin de la perfusion de 15 minutes ont été très variables dans toutes les tranches d'âge et avaient tendance à être plus faibles chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez les patients pédiatriques plus âgés. Après administration d'une dose de 20 µg/kg, la demi-vie médiane était de 29,5 heures dans la population totale et allait de 20 à 30 heures selon les tranches d'âge.

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, la clairance corporelle totale (l/h/kg) a été comparable à celle observée chez des volontaires sains adultes. Il n'a pas été constaté de différences apparentes du volume de distribution exprimé en l/kg.

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques atteints d'un cancer après une perfusion intraveineuse de palonosétron à la dose de 20 µg/kg en 15 minutes et chez des patients adultes atteints d'un cancer recevant des doses de 3 µg/kg et 10 µg/kg de palonosétron en bolus intraveineux.

	Patients pédiatriques atteints d'un cancer ^a				Patients adultes atteints d'un cancer ^b	
	< 2 ans	2 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 17 ans	3 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
ASC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , heures	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
Clairance ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volume de distribution ^{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 Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne géométrique (CV), sauf pour les valeurs du t_{1/2} qui sont les valeurs médianes.

^b Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ET).

^c La clairance et le volume de distribution chez les patients pédiatriques ont été calculés à partir des deux groupes de doses 10 µg/kg et 20 µg/kg combinés avec ajustement en fonction du poids. Chez les adultes, les différentes doses sont indiquées dans le titre de la colonne.

^d Le V_{ss} (volume de distribution à l'équilibre) est présenté pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer, tandis que le V_z (élimination) est présenté pour les patients adultes atteints d'un cancer.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. En cas d'insuffisance rénale sévère, la clairance rénale est diminuée mais la clairance corporelle totale est similaire à celle observée chez des sujets sains. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron, comparativement aux valeurs observées chez des sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, bien que la demi-vie d'élimination terminale et l'exposition systémique moyenne du palonosétron soient plus longues, une réduction de la dose n'est pas nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études précliniques indiquent que le palonosétron, seulement à de très fortes concentrations, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires, et prolonger la durée du potentiel d'action.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (voir rubrique 4.6).

Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 30 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasmes endocriniens (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullosurrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais étant donné les doses élevées utilisées et l'administration en dose unique de palonosétron chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Édétate disodique
Citrates de sodium
Acide citrique monohydrate
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après l'ouverture du flacon, le contenu doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 6 ml en verre tubulaire transparent de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et scellé au moyen d'une capsule à soulever en aluminium.

Conditionné en boîte d'un flacon contenant 5 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1104/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mai 2016

Date du dernier renouvellement : 12 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Accord Healthcare single member S.A.
64TH Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grèce

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palonosetron Accord 250 microgrammes solution injectable
palonosétron

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 250 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate) dans 5 ml (50 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, édétate disodique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique concentré et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon de 5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer toute solution inutilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1104/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Palonosetron Accord 250 microgrammes solution injectable

palonosétron

Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mcg/5 ml.

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Palonosetron Accord 250 microgrammes, solution injectable palonosétron

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Palonosetron Accord et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Palonosetron Accord
3. Comment Palonosetron Accord est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Palonosetron Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Palonosetron Accord et dans quel cas est-il utilisé

Palonosetron Accord contient la substance active palonosétron. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes de la sérotonine (5-HT₃) ».

Palonosetron Accord est indiqué pour aider à arrêter les nausées (envie de vomir) et les vomissements chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus d'un mois qui reçoivent des traitements anticancéreux appelés chimiothérapies.

Il agit en inhibant (bloquant) l'action d'une substance chimique appelée sérotonine, qui peut causer les nausées et vomissements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Palonosetron Accord

Ne prenez jamais Palonosetron Accord

- si vous êtes allergique au palonosétron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Vous ne recevrez pas Palonosetron Accord si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Palonosetron Accord

- si vous avez une occlusion intestinale ou si vous avez eu des épisodes fréquents de constipation dans le passé,
- si vous ou un membre de votre famille avez eu des problèmes cardiaques tels que modifications du rythme cardiaque (« allongement de l'intervalle QT »),
- si vous présentez un déséquilibre de certains minéraux dans le sang tels que le potassium et le magnésium, qui n'a pas été traité.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Palonosetron Accord.

Autres médicaments et Palonosetron Accord

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez les si vous prenez les médicaments suivants :

Médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété, notamment :

- des médicaments appelés ISRS (« inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ») tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram, l'escitalopram ;
- des médicaments appelés IRSN (« inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ») tels que la venlafaxine, la duloxétine (qui peuvent entraîner le développement d'un syndrome sérotoninergique et doivent être utilisés avec précaution).

Médicaments pouvant avoir un effet sur le rythme cardiaque

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments pouvant avoir un effet sur le rythme cardiaque, car ils peuvent provoquer des anomalies du rythme cardiaque lorsqu'ils sont pris avec Palonosetron Accord. Cela comprend :

- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que l'amiodarone, la nifédipine, la quinidine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections tels que la moxifloxacine, l'érythromycine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux graves tels que l'halopéridol, la chlorpromazine, la quétiapine, la thioridazine ;
- un médicament utilisé pour traiter les nausées ou les vomissements appelé dompéridone.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Palonosetron Accord, car ces médicaments pourraient provoquer des problèmes de rythme cardiaque s'ils sont pris avec Palonosetron Accord.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être enceinte, votre médecin ne vous administrera pas Palonosetron Accord, sauf en cas de nécessité absolue car on ne sait pas si Palonosetron Accord peut avoir des effets nocifs sur l'enfant.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Allaitement

On ne sait pas si Palonosetron Accord est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez ressentir des étourdissements ou une fatigue après avoir reçu ce médicament. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire un véhicule ou utiliser des outils ou machines.

Palonosetron Accord contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Palonosetron Accord est-il administré

En général, Palonosetron Accord est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

- Vous recevrez le médicament environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

Adultes

- La dose recommandée de Palonosetron Accord est de 250 microgrammes.

- Elle est administrée en injection dans une veine.

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans)

- Le médecin calculera la dose appropriée en fonction du poids.
- La dose maximale est de 1 500 microgrammes. Palonosetron Accord sera administré en goutte-à-goutte (perfusion lente dans une veine).

L'administration de Palonosetron Accord les jours suivant la chimiothérapie n'est pas recommandée, sauf si vous devez recevoir un autre cycle de chimiothérapie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament :

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- réaction allergique - les signes peuvent être un gonflement des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, des difficultés pour respirer ou un collapsus respiratoire, une éruption sous forme de plaques en relief qui démangent (urticaire). Cet effet indésirable est très rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Adultes

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- maux de tête
- sensations vertigineuses
- constipation, diarrhées

Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- modification de la couleur des veines et/ou gonflement des veines
- sentiment d'être plus heureux que d'habitude ou sentiment d'anxiété
- envie de dormir ou troubles du sommeil
- diminution ou perte d'appétit
- faiblesse, fatigue, fièvre ou symptômes pseudo-grippaux
- sensations d'engourdissement, de brûlure, de picotements ou de fourmillements sur la peau
- éruption cutanée avec des démangeaisons
- troubles de la vision ou irritation oculaire
- mal des transports
- sifflements ou bourdonnements dans les oreilles
- hoquet, « gaz » flatulences bouche sèche ou indigestion
- douleurs abdominales (à l'estomac)
- difficultés pour uriner

- douleurs articulaires

Informez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Effets indésirables peu fréquents montrés par les analyses : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- tension artérielle élevée ou basse
- fréquence cardiaque anormale ou diminution du flux sanguin vers le cœur
- taux de potassium dans le sang anormalement élevé ou faible
- taux élevé de sucre dans le sang ou présence de sucre dans les urines
- taux faible de calcium dans le sang
- taux élevé du pigment bilirubine dans le sang
- taux élevés de certaines enzymes hépatiques
- anomalies de l'électrocardiogramme (« allongement de l'intervalle QT »)

Très rares : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000

- brûlure, douleur ou rougeur au site d'injection

Enfants et adolescents

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- maux de tête

Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- sensations vertigineuses
- mouvements saccadés
- rythme cardiaque anormal
- toux ou essoufflement
- saignements de nez
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ou urticaire
- fièvre
- douleur au site de perfusion

Informez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Palonosetron Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

À usage unique, éliminer toute solution non utilisée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Palonosetron Accord

- Le principe actif est le palonosétron (sous forme de chlorhydrate). Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de palonosétron. Chaque flacon de 5 ml de solution contient 250 microgrammes de palonosétron.
- Les autres composants sont : mannitol, édétate disodique, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. (Voir la rubrique 2 Palonosetron Accord contient du sodium)

Qu'est-ce que Palonosetron Accord et contenu de l'emballage extérieur

Palonosetron Accord, solution injectable, est une solution incolore et transparente, présentée dans un flacon de 6 ml en verre fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule amovible en aluminium. Chaque flacon contient une dose.

Présentation : un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

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

Accord Healthcare single member S.A.
64TH Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grèce

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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 A.E.
Tel: +30 210 7488 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.