

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palonosetron Hospira 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.

Transparante, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palonosetron Hospira 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 Hospira 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 Hospira 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 Hospira dient gedurende 30 seconden te worden geïnjecteerd.

De werkzaamheid van Palonosetron Hospira 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.

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 1500 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.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Geen informatie beschikbaar voor patiënten met nierziekte in de eindfase die hemodialyse ondergaan.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Op alle geteste dosisniveaus induceerde palonosetron geen klinisch relevante verlenging van het QTcinterval. 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 QTinterval 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 QTverlenging, 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.

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.

Palonosetron Hospira 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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' 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 cytochroom 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).

Corticosteroiden

Palonosetron is veilig toegediend met corticosteroiden.

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) is het serotoninesyndroom gerapporteerd.

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 voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (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

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

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

Binnen elke frequentiegroepering worden reacties hieronder in afnemende ernst gepresenteerd.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zeer zelden voorkomende bijwerkingen ^o ($< 1/10.000$)
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, myocard-ischemie, sinustachycardie, sinusaritmie, supraventriculaire extrasystolen	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie, aderverkleuring, aderopzwellings	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hik	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie, diarree	Dyspepsie, abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritische uitslag	

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100 tot <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000 tot <1/100)	Zeër zelden voorkomende bijwerkingen ^o (<1/10.000)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, glycosurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pyrexie, vermoeidheid, warm hebben, op griep lijkende ziekte	Injectieplekreactie*
Onderzoeken		Verhoogde transaminasen-, electrocardiogram QT verlengd	

^o Aan de hand van post-marketing ervaring

* 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 µg/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-, borstkassen mediastinumaandoeningen		Hoest, dyspneu, epistaxis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritus huidaandoening, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, pijn op de infusieplek, reactie op de infusieplek, pijn

De bijwerkingen werden beoordeeld bij pediatrische 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 andere dosisreactie-effecten opgemerkt. In het onwaarschijnlijke geval van overdosering met Palonosetron Hospira, dient dit behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn

geen dialyse-onderzoeken uitgevoerd; gezien het grote distributievolume is dialyse waarschijnlijk echter geen effectieve behandeling voor Palonosetron Hospira - overdosering.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in pediatrische klinische onderzoeken

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Palonosetron is een selectieve hoge-affiniteitsreceptorantagonist van de 5HT₃-receptor. In twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met in totaal 1.132 patiënten die matig emetogene chemotherapie ontvingen die cisplatine ≤ 50 mg/m², carboplatine, cyclofosfamide ≤ 1.500 mg/m² en doxorubicine > 25 mg/m² inhiel, 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 die cisplatine ≥ 60 mg/m², cyclofosfamide > 1.500 mg/m² en dacarbazine inhiel, 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 gepoolde onderzoeken op 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 3-fasentrials 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 matige emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Palonosetron 250 microgram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				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 controle en slechts milde 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

	Palonosetron 250 microgram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
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 noninferioriteit aan tussen palonosetron en comparator.			
^c	Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$			

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

	Palonosetron 250 microgram (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)			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 milde 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 De onderzoeken werden 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 patiënten^a die responderen per behandelingsgroep en fase in het sterk emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Palonosetron 250 microgram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)			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 milde 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	

	Palonosetron 250 microgram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
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 Behandelingsintentie-cohort

^b De onderzoeken werden 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 ECG-parameters inclusief QTc waren vergelijkbaar met ondansetron en dolasetron in CINV klinische onderzoeken. 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 IV 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 in doses tot maximaal 2,25 mg. Er werden geen significante veranderingen op de hartslag, atrioventriculaire (AV) conductie en cardiale hartrepolarisatie gezien.

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron intraveneus toegediend in enkelvoudige doses van 3 µg/kg en 10 µg/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 reddingsmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na aanvang van de toediening van chemotherapie. De werkzaamheid na palonosetron 10 µg/kg in vergelijking met palonosetron 3 µg/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 noninferioriteit 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 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetron 20 µg/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%) over alle behandelingsgroepen heen. 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 corticosteroïden, 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 geen braken, geen 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 noninferioriteit 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 µg/kg, 20 µg/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 µg/kg en ondansetron [-11,7%, 12,4%] was, toonde de dosis palonosetron 20 µg/kg non-inferioriteit ten opzichte van ondansetron aan.

Hoewel dit onderzoek aantoonde dat pediatrische patiënten een hogere dosis palonosetron dan volwassenen nodig hebben 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 pediatrische onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 1 µg/kg en 3 µg/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 µg/kg of 3 µg/kg (88% vs 84%) was vergelijkbaar.

Het tweede pediatrische onderzoek was een multicentrisch, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in parallelle groepen met een enkelvoudige dosis waarin intraveneuze palonosetron (1 µg/kg, max. 0,075 mg) vergeleken werd met intraveneuze ondansetron. In totaal namen 670 pediatrische 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: geen braken, geen 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 pediatrische 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 concentratietijdscurve (AUC_{0-∞}) zijn gewoonlijk dosis-proportioneel over het dosisbereik van 0,3–90 µg/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 (± 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 (± SD) verhoging in plasmapalonosetronconcentratie vanaf Dag 1 tot Dag 3 110 ± 45%.

Farmacokinetische simulaties geven aan dat de totale blootstelling (AUC_{0-∞}) van 0,25 mg intraveneuze palonosetron gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags toegediend overeen kwam met een enkele intraveneuze dosis van 0,75 mg, hoewel 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 nier en met ongeveer 50% gemetaboliseerd om twee primaire metabolieten te vormen die minder dan 1% van de 5HT₃-receptorantagonistwerking van palonosetron hebben. In vitro metabolismeonderzoeken 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 aanzienlijk tussen slechte en extensieve metabolieten van CYP2D6-substraten. Palonosetron remt of induceert geen cytochroom P450 iso-enzymen 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 bolusinjectie 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

Farmacokinetica bij speciale populaties

Ouderen

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

Geslacht

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens voor een enkelvoudige dosis van intraveneuze palonosetron werden verkregen op basis van een subgroep pediatrische kankerpatiënten (n=280) die 10 µg/kg of 20 µg/kg ontvingen. Wanneer de dosis van 10 µg/kg naar 20 µg/kg werd verhoogd, werd een dosisproportionele verhoging in de gemiddelde AUC waargenomen. Na een intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis palonosetron 20 µg/kg waren de piekplasmaconcentraties (CT) 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 pediatriche 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 µg/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 pediatriche kankerpatiënten na intraveneuze infusie van palonosetron bij 20 µg/kg gedurende 15 minuten en bij volwassen kankerpatiënten die doses van 3 en 10 µg/kg palonosetron via intraveneuze bolus toegediend kregen.

	Pediatriche kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	<2 j	2 tot <6 j	6 tot <12 t	12 tot <17 t	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , u·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} , uur	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)

	Pediatrische kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	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 $T_{1/2}$, welke mediane waarden zijn.

^b Farmacokinetische parameters uitgedrukt als rekenkundig gemiddelde (SD) ^c Bij pediatrische patiënten werden de klaring en het distributievolume aangepast voor gewicht en berekend op basis van beide doseringsgroepen van 10 µg/kg en 20 µg/kg. Voor de volwassenen worden de verschillende doseringsniveaus aangeduid in de titelkolom.

^d Vss wordt gerapporteerd voor pediatrische kankerpatiënten, terwijl Vz gerapporteerd wordt voor volwassen kankerpatiënten.

Nierfunctiestoornis

Milde 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 aanzienlijke 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 ijzerkanalen kan blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en herpolarisatie en verlengen de mogelijke duur van de werking.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (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 overschrijdt) 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
Dinatriumedetaat
Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met een chlorobutylrubberstop en aluminium verzegeling.
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 weggegooid 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/0/00/000/000

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>

<{DD/MM/JJJ}>

<{DD maand JJJ}>

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) 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. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
SL6 6RJ
Verenigd Koninkrijk

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11 Almere
NL-1316 BN
Nederland

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A.
Via Fosse Ardeatine, 2, 20060, Liscate (MI)
Italië

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

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

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 hierop volgende 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.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palonosetron Hospira 250 microgram oplossing voor injectie
palonosetron (als hydrochloride)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens mannitol, dinatriumedetaat, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, water voor injectie, natriumhydroxide, zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 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 TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/0/00/000/000

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot :

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]>

<Niet van toepassing.>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

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

Palonosetron Hospira 250 microgram oplossing voor injectie
palonosetron (als hydrochloride)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Palonosetron Hospira 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Palonosetron Hospira behoort tot een geneesmiddelengroep die bekend is als serotonine (5HT₃) antagonisten.

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

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

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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 of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Wanneer u acute darmobstructie of een voorgeschiedenis van herhaalde obstipatie heeft.
- Wanneer u Palonosetron Hospira gebruikt naast andere geneesmiddelen die een abnormaal hartritme kunnen veroorzaken zoals amiodaron, nicardipine, kinidine, moxifloxacin, 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 Hospira op de dagen na chemotherapie te nemen tenzij u nog een chemotherapiecyclus ontvangt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Palonosetron Hospira nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit geldt onder meer voor:

- SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) 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

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

Indien u zwanger bent, zal uw arts u geen Palonosetron Hospira toedienen tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Palonosetron Hospira bevat natrium

Palonosetron Hospira bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Volwassenen

De gebruikelijke dosis Palonosetron Hospira is 250 microgram, gegeven als een snelle injectie in een ader.

Kinderen en adolescenten (1 maand tot 17 jaar)

De arts zal de dosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht. De maximale dosis is echter 1500 microgram. Palonosetron Hospira 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 of apotheker.

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, constipatie en diarree.

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

- hoge of lage bloeddruk
- abnormale hartslag of het ontbreken van bloedstroming 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
- verhoogde stemmingen of angstgevoelens
- slaperigheid of problemen met slapen
- vermindering of verlies van eetlust
- zwakte, vermoeidheid, koorts of griepachtige symptomen
- dof gevoel, branderigheid, prikkende of tintelende gevoelens op de huid
- jeukende huiduitslag
- gezichtstoornis of oogirritatie
- bewegingsziekte
- oorsuizingen
- hik, winderigheid, droge mond of indigestie
- buikpijn, maagpijn
- problemen met urineren
- gewrichtspijn
- afwijkingen in een elektrocardiogram (QT-prolongatie)

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

Allergische reacties op Palonosetron Hospira. De tekenen kunnen zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of keel, problemen met de ademhaling of flauwte omvatten; u kunt ook een jeukende, bultvormige uitslag (netelroos) opmerken, branderig gevoel of pijn op de injectieplek.

Kinderen en adolescenten

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 of 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 of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 is te vinden op het injectieflacon en doos 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 dient weggegooid te worden.

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)
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, dinatriumedetaat, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en water voor injecties, natriumhydroxide en zoutzuur (voor pH aanpassing)

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

Palonosetron Hospira oplossing voor injectie is een transparante, kleurloze oplossing en wordt geleverd in een verpakking met één Type I glazen injectieflacon met een chlorobutylrubberstop en aluminium dop, die 5 ml van de oplossing bevat. Elke injectieflacon bevat één dosis.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Verenigd Koninkrijk

Hospira Enterprises B.V., Randstad 22-11, 1316 BN Almere, Nederland

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Via Fosse Ardeatine, 2, 20060, Liscate (MI), Italië

Pfizer Service Company BVBA, Hoge Wei 10, 1930 Zaventem, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd