

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aloxi är avsett för vuxna för:

- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer.
- profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

Aloxi är avsett för pediatrika patienter i åldern 1 månad och äldre för:

- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi. Läkemedlet får endast administreras av vårdpersonal under lämpligt medicinskt överinseende.

Dosering

Vuxna

250 mikrogram palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapin påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder.

Effekten hos Aloxi som profylax mot illamående och kräkningar orsakade av högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom tillägg av en kortikosteroid som ges före kemoterapin.

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrik population

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år):

20 mikrogram/kg (den högsta totala dosen ska inte överstiga 1 500 mikrogram) palonosetron ges som en 15 minuters intravenös engångsinfusion som börjar ca 30 minuter innan kemoterapi påbörjas.

Säkerhet och effekt för Aloxi för barn i åldern under 1 månad har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Det finns begränsade data från användning av Aloxi som profylax mot illamående och kräkningar hos barn under 2 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Inga data föreligger för patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys.

Administreringsätt

För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Då palonosetron kan förlänga passagetiden i tjocktarmen, bör patienter som tidigare haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering. Två fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 750 mikrogram.

Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet. En specifik noggrann studie av QT/QTc-intervall har utförts med friska försökspersoner för att erhålla definitiva data som visar effekten av palonosetron på QT/QTc-intervallet (se avsnitt 5.1).

Liksom i fråga om andra 5HT₃-receptorantagonister skall dock försiktighet iaktas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelse, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelse. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en 5HT₃-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotonin syndrom vid användningen av 5HT₃-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

Aloxi skall inte användas för att förebygga eller behandla illamående och kräkningar dagarna efter kemoterapi, förutom i samband med en ny omgång kemoterapi.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6, med ett mindre bidrag av CYP3A4 och CYP1A2-isoenzym. Baserat på resultaten av *in vitro*-studier, ger palonosetron ingen hämning eller induktion av cytokrom P450-isoenzym vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Kemoterapeutiska medel

I prekliniska studier hämmade palonosetron inte den antitumorala aktiviteten hos de fem testade kemoterapeutiska medlen (cisplatin, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin och mitomycin C).

Metoklopramid

I en klinisk studie visades ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan en intravenös engångsdos av palonosetron och steady state-koncentrationen av oralt tillförd metoklopramid, vilken är en CYP2D6-hämmare.

CYP2D6-inducerare och -hämmare

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys har visats att det inte blev någon signifikant effekt på clearance för palonosetron när det tillfördes tillsammans med CYP2D6-inducerare (dexametason och rifampicin) och -hämmare (inklusive amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin eller terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)

Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid samtidig användning av 5HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

Andra läkemedel

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med analgetiska, antiemetiska, spasmolytiska och antikolinerga läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För palonosetron saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsat med data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 5.3).

Erfarenhet av palonosetron vid graviditet hos människa saknas, varför palonosetron inte skall användas till gravida kvinnor annat än om det betraktas som oundgängligt av läkaren.

Amning

Då det saknas data avseende utsöndring av palonosetron i modersmjölk skall amning avbrytas under behandlingen.

Fertilitet

Data saknas avseende effekten av palonosetron på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Eftersom palonosetron kan orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet skall patienterna förvarnas om detta i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med vuxna var, vid en dosering av 250 mikrogram (totalt 633 patienter), de mest frekvent observerade biverkningarna, som var åtminstone möjligtvis relaterade till Aloxi, huvudvärk (9 %) och förstoppning (5 %).

I de kliniska studierna observerades nedanstående biverkningar som möjligtvis eller sannolikt relaterade till Aloxi. De klassificerades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eller mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) biverkningar har rapporterats sedan godkännandet. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Vanliga biverkningar (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥1/1 000, <1/100)	Mycket sällsynta biverkningar ^o (<1/10 000)
Immunsystemet			Överkänslighet, anafylaxi, anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner och chock
Metabolism och nutrition		Hyperkalemi, metabola rubbningar, hypokalcemi, hypokalemi, anorexi, hyperglykemi, aptitminskning	
Psykiska störningar		Ångest, euforisk sinnestämning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Dåsighet, sömnlöshet, parestesier, hypersomni, perifer sensorisk neuropati	
Ögon		Ögonirritation, amblyopi	
Öron och balansorgan		Rörelsesjuka, tinnitus	
Hjärtat		Takykardi, bradykardi, extrasystolier, myokardischemi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulära extrasystolier	
Blodkärl		Hypotension, hypertension, venös missfärgning, venös distension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	
Magtarmkanalen	Förstoppning, diarré	Dyspepsi, buksmärter, smärter i övre delen av buken, muntorrhet, gasbildning	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit, kliande hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk	
Njurar och urinvägar		Urinretention, glukosuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, pyrexia, trötthet, värmekänsla, influensaliknande symtom	Reaktioner vid injektionsstället*
Undersökningar		Förhöjda transaminaser, förlängt QT-intervall på EKG	

^oFrån erfarenhet efter godkännandet för försäljning

*Omfattar sveda, induration, obehagskänsla och smärta.

Pediatrik population

I pediatrika kliniska prövningar för förebyggande av illamående och kräkningar inducerade av måttligt emetogen eller högemetogen kemoterapi fick 402 patienter en engångsdos av palonosetron (3, 10 eller 20 mikrogram/kg). Följande vanliga eller mindre vanliga biverkningar rapporterades för palonosetron. Inga biverkningar rapporterades i en frekvens på >1 %.

Organsystem	Vanliga biverkningar (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥1/1 000, <1/100)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi
Hjärtat		Förlängning av QT-intervallet på EKG, retledningsrubbnings, sinustakykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, dyspné, epistaxis
Hud och subkutan vävnad		Allergisk dermatit, klåda, hudbesvär, nässelutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, smärta vid infusionsstället, reaktion vid infusionsstället, smärta

Biverkningar utvärderades hos pediatrika patienter som fick palonosetron i upp till 4 kemoterapicykler.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Doser på upp till 6 mg har använts i kliniska studier med vuxna. Gruppen med den högsta dosen uppvisade liknande incidens av biverkningar jämfört med de andra dosgrupperna och inga dos-responseffekter observerades. Om mot förmodan överdosering med Aloxi skulle inträffa, skall understödande vård ges. Inga dialysstudier har utförts, men beroende på den stora distributionsvolymen är det osannolikt att dialys skulle kunna utgöra effektiv behandling vid överdosering av Aloxi.

Pediatrik population

Inga fall av överdosering har rapporterats i pediatrika kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT₃) receptorantagonister. ATC-kod: A04AA05.

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för 5HT₃-receptorn.

I två randomiserade dubbelblindstudier, med totalt 1 132 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi, vari ingick cisplatin ≤50 mg/m², karboplatin, cyklofosamid ≤1 500 mg/m² och

doxorubicin >25 mg/m², jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timmar) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timmar), som gavs intravenöst på dag 1, utan dexametason.

I en randomiserad dubbelblindstudie, med totalt 667 patienter som fick högemetogen kemoterapi, var ingick cisplatin ≥60 mg/m², cyklofosamid >1 500 mg/m² och dakarbazin, jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg, som gavs intravenöst på dag 1.

Dexametason gavs profylaktiskt före kemoterapi hos 67 % av patienterna.

De pivotala studierna var inte utformade för bedömning av effekten av palonosetron vid illamående och kräkningar med fördröjd debut. Den antiemetiska aktiviteten observerades under 0–24 timmar, 24–120 timmar och 0–120 timmar. Resultaten för studierna av måttligt emetogen kemoterapi och för studien av högemetogen kemoterapi sammanfattas i nedanstående tabeller.

Palonosetron var minst lika effektivt ("non-inferior") som jämförelseläkemedlen i det akuta emetiska skedet, både med den måttligt emetogena och den högemetogena behandlingen.

Jämförbar effekt för palonosetron i multipla behandlingcykler har inte visats i kontrollerade kliniska studier. Det var dock 875 av patienterna som medverkat i de tre fas III-studierna som fortsatte i en öppen säkerhetsstudie, där de behandlades med palonosetron 750 mikrogram i upp till 9 ytterligare behandlingcykler med kemoterapi. Den totala säkerheten bibehölls under alla cyklerna.

Tabell 1: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av måttligt emetogen kemoterapi versus ondansetron

	Aloxi 250 mikrogram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)	97,5 % CI^b			
0–24 timmar	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 timmar	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 timmar	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)	p-värde^c			
0–24 timmar	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 timmar	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 timmar	63,0	44,9	18,1	0,001
Inget illamående (Likert-skala)	p-värde^c			
0–24 timmar	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 timmar	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 timmar	45,0	36,2	8,8	NS

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid α=0,05.

Tabell 2: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av måttligt emetogen kemoterapi versus dolasetron.

	Aloxi 250 mikrogram (n= 185) %	Dolasetron 100 milligram (n= 191) %	Delta %	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	63,0	52,9	10,1	[–1,7 %, 21,9 %]
24–120 timmar	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 timmar	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 timmar	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 timmar	41,8	30,9	10,9	0,027
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 timmar	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 timmar	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid $\alpha=0,05$.

Tabell 3: Procentandel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas i studien av högemetogen kemoterapi versus ondansetron

	Aloxi 250 mikrogram (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (Inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)				97,5 % CI^b
0–24 timmar	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 timmar	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 timmar	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Fullständig kontroll (Fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 timmar	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 timmar	37,7	29,0	8,7	NS
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 timmar	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 timmar	33,6	32,1	1,5	NS

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än -15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid $\alpha=0,05$.

Effekten av palonosetron på blodtryck, hjärtfrekvens och EKG-parametrar inklusive QTc-intervall var jämförbar med effekten hos ondansetron och dolasetron i kliniska studier med CINV. Icke-kliniska studier visar att palonosetron kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Effekten av palonosetron på QTc-intervallet har bedömts i en dubbelblind, randomiserad, parallell prövning kontrollerad mot positivt läkemedel (moxifloxacin) och placebo hos vuxna män och kvinnor. Ändamålet var att utvärdera EKG-effekterna av intravenöst administrerat palonosetron i engångsdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friska försökspersoner. Studien uppvisade inte någon effekt på QT/QTc-intervallet eller på något annat EKG-intervall vid doser på upp till 2,25 mg. Inga kliniskt signifikanta förändringar sågs på hjärtfrekvens, atrioventrikulär (AV) överledning eller hjärtats repolarisering.

Pediatrik population

Förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar (CINV):

Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron vid engångsdoser på 3 µg/kg och 10 µg/kg undersöktes i den första kliniska studien med 72 patienter i följande åldersgrupper, > 28 dagar till 23 månader (12 patienter), 2 till 11 år (31 patienter) och 12 till 17 år (29 patienter), som behandlades med högemetogen eller måttligt emetogen kemoterapi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig vid dessa dosnivåer. Den primära effektvariabeln var andelen patienter med fullständig respons (CR, definierad som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinering) under de första 24 timmarna efter kemoterapiadministreringens början. Effekt efter palonosetron 10 µg/kg i jämförelse med palonosetron 3 µg/kg var 54,1% respektive 37,1%.

Effekten av Aloxi vid förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos pediatrika cancerpatienter visades i en andra pivotal non-inferiority-prövning som jämförde en intravenös engångsinfusion av palonosetron med en intravenös ondansetronregim. Totalt

493 pediatrika patienter i åldern 64 dagar till 16,9 år som fick måttligt emetogen (69,2 %) eller högemetogen (30,8 %) kemoterapi behandlades med palonosetron 10 µg/kg (högst 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (högst 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, högsta totala dos 32 mg) 30 minuter före start av emetogen kemoterapicykel 1. De flesta patienter var icke-naiva för kemoterapi (78,5 %) i alla behandlingsgrupper. De emetogena kemoterapier som administrerades inkluderade doxorubicin, cyklofosamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin, och daunorubicin. Adjuvanta kortikosteroider, däribland dexametason, administrerades tillsammans med kemoterapi hos 55 % av patienterna. Det primära effektmåttet var fullständig respons i den akuta fasen av den första kemoterapicykeln och definierades som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinerings under de första 24 timmarna efter att kemoterapin påbörjats. Effekten baserades på att visa non-inferiority för intravenöst palonosetron jämfört med intravenöst ondansetron. Kriterierna för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för konfidensintervallet på 97,5 % för skillnaden i frekvenser av fullständig respons (CR) på intravenöst palonosetron minus intravenöst ondansetron var större än -15 %. I grupperna med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg och ondansetron var andelen patienter med CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % och 58,6 %. Eftersom konfidensintervallet på 97,5 % (stratumjusterat Mantel-Haenszels test) för skillnaden i CR_{0-24h} mellan palonosetron 20 µg/kg och ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], visade palonosetron 20 µg/kg non-inferiority jämfört med ondansetron. Även om denna studie visade att pediatrika patienter kräver en högre palonosetron dos än vuxna för att förebygga kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, överensstämmer säkerhetsprofilen med den fastställda profilen hos vuxna (se avsnitt 4.8). Farmakokinetisk information ges i avsnitt 5.2.

Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Två pediatrika prövningar genomfördes. Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron i engångsdoser på 1 µg/kg och 3 µg/kg jämfördes i den första kliniska studien med 150 patienter i följande åldersgrupper > 28 dagar till 23 månader (7 patienter), 2 till 11 år (96 patienter) och 12 till 16 år (47 patienter) som genomgick elektiv kirurgi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig i någon av grupperna. Andelen patienter utan emes under perioden 0-72 timmar postoperativt var ungefär densamma efter palonosetron 1 µg/kg och 3 µg/kg (88% versus 84%).

Den andra pediatrika prövningen var en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad, non-inferiority-multicenterstudie med engångsdos, dubbel-dummy och parallella grupper som jämförde intravenöst palonosetron (1 µg/kg, högst 0,075 mg) med intravenöst ondansetron. Totalt 670 pediatrika kirurgiska patienter i åldern 30 dagar till 16,9 år deltog. Det primära effektmåttet fullständig respons (CR: ingen emetisk episod och ingen akut insatt antiemetisk medicinerings) under de första 24 timmarna postoperativt uppnåddes hos 78,2 % av patienterna i palonosetrongruppen och 82,7 % i ondansetrongruppen. Med hänsyn till den förspecificerade non-inferiority-gränsen på -10 % var det stratumjusterade Mantel-Haenszel-testets statistiska non-inferiority-konfidensintervall för skillnaden hos det primära effektmåttet fullständig respons (CR) [-10,5; 1,7 %] och därför visades inte non-inferiority. Inga nya säkerhetsproblem uppstod i någon av behandlingsgrupperna.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering sker först en initial minskning av plasmakoncentrationerna, som följs av långsam elimination från kroppen med en genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på ungefär 40 timmar. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) och area under koncentrations-tidkurvan (AUC_{0-∞}) är i allmänhet dosproportionell inom dosområdet 0,3-90 mikrogram/kg hos friska försökspersoner och hos cancerpatienter.

Efter intravenös administrering av palonosetron 0,25 mg en gång varannan dag i 3 doser till 11 patienter med testikelcancer var medelökningen (± SD) av plasmakoncentrationen från dag 1 till dag 5 42 ± 34 %. Efter intravenös administrering av palonosetron 0,25 mg en gång om dagen i 3 dagar till 12

friska försökspersoner var medelökningen (\pm SD) av palonosetronkoncentrationen i plasma från dag 1 till dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetiska simuleringar tyder på att den totala exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) för 0,25 mg intravenöst palonosetron administrerat en gång dagligen 3 dagar i sträck liknade exponeringen för en intravenös engångsdos på 0,75 mg, fastän C_{max} var högre för engångsdosen på 0,75 mg.

Distribution

Palonosetron i rekommenderad dos fördelas i stor omfattning ut i kroppen, med en distributionsvolym på omkring 6,9 till 7,9 l/kg. Ungefär 62 % av mängden palonosetron är bunden till plasmaproteiner.

Metabolism

Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av 5HT₃-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isoenzymerna deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metaboliserare av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymerna i kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos på 10 mikrogram/kg av [¹⁴C]-palonosetron, återfanns ungefär 80 % av dosen inom 144 timmar i urinen, där palonosetron som oförändrad aktiv substans utgjorde ungefär 40 % av den tillförda dosen. Efter intravenös administrering av en engångsbolusdos till friska försökspersoner var totalclearance för palonosetron 173 ± 73 ml/min och njurclearance 53 ± 29 ml/min. Det låga värdet på totalclearance och den stora distributionsvolymen resulterade i en terminal eliminationshalveringstid i plasma på ungefär 40 timmar. Det var 10 % av patienterna som hade en genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mer än 100 timmar.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre personer

Ålder påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Kön

Kön påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs med avseende på kön.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för en intravenös engångsdos av Aloxi erhöles från en undergrupp av pediatrika cancerpatienter (n=280) som fick 10 µg/kg eller 20 µg/kg. När dosen ökades från 10 µg/kg till 20 µg/kg observerades en dosproportionell ökning av genomsnittlig AUC. Efter intravenös infusion av en engångsdos av Aloxi på 20 µg/kg var de maximala plasmakoncentrationerna (C_T) som rapporterades i slutet av 15-minutersinfusionen mycket varierande i alla åldersgrupper och tenderade att vara lägre hos patienter som var <6 år än hos äldre pediatrika patienter. Medianhalveringstiden var 29,5 timmar i samtliga åldersgrupper och varierade från ca 20 till 30 timmar genom åldersgrupperna efter administrering av 20 µg/kg.

Total kroppsclearance (l/h/kg) hos patienter i åldern 12 till 17 år liknade den hos friska vuxna. Det finns inga uppenbara skillnader i distributionsvolym uttryckt i l/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar hos pediatrika cancerpatienter efter intravenös infusion av Aloxi 20 µg/kg under 15 min och hos vuxna cancerpatienter som fick palonosetron 3 och 10 µg/kg som intravenösa bolusdoser.

	Pediatrika cancerpatienter ^a				Vuxna cancerpatienter ^b	
	<2 år	2 till <6 år	6 till <12 år	12 till <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC _{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} , timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	n=14	n=13	n=19	n=6	n=5
Clearance ^c , l/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)
Distributionsvolym ^{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 Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för T_{1/2} som är medianvärden.

^b Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)

^c Clearance och distributionsvolym hos pediatrika patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg /kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.

^d V_{ss} rapporteras för pediatrika cancerpatienter, medan V_z rapporteras för vuxna cancerpatienter.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Gravt nedsatt njurfunktion minskar njurclearance, men totalclearance hos dessa patienter ligger nära värdet för friska försökspersoner. Ingen dosjustering behövs för patienter med njursvikt. Inga farmakokinetiska data föreligger för hemodialyspatienter.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant totalclearance för palonosetron jämfört med förhållandena hos friska försökspersoner. Även om den terminala eliminationshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen för palonosetron är ökad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, motiverar detta inte dosminskning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Icke-kliniska studier visar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6).

Palonosetron är inte mutagent. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 30 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoidea, hypofys, pankreas och binjuremarg) och hudtumörer hos råttor men inte hos möss. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom Aloxi är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dessa fynd sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Dinatriumedetat
Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år.
Efter att injektionsflaskan öppnats, använd innehållet omedelbart och kassera eventuell överbliven lösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas, med silikoniserad propp av klorobutylgummi och aluminumlock.
Finns i förpackningar om 1 injektionsflaska, innehållande 5 ml lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Endast engångsanvändning, eventuell överbliven lösning skall kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hjälpämne(n):

Varje kapsel innehåller 14,21 milligram sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

Ljust beigefärgade, ogenomskinliga, ovala kapslar av mjuk gelatin, märkta med logotypen ”AIO” i svart och fyllda med klar gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aloxi är indicerat till vuxna för profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi.

Dosering

Vuxna

500 mikrogram palonosetron ges oralt ungefär en timme innan kemoterapin påbörjas.

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Aloxi för barn har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Inga data föreligger för patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys.

Administreringsätt

För oral användning.

Aloxi kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Då palonosetron kan förlänga passagetiden i tjocktarmen, bör patienter som tidigare haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering. Två fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 750 mikrogram.

Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av det QTc-korrigerade intervallet. En specifik noggrann studie av QT/QTc-intervall har utförts med friska försökspersoner för att erhålla definitiva data som visar effekten av palonosetron på QT/QTc-intervallet (se avsnitt 5.1).

Liksom i fråga om andra 5HT₃-receptorantagonister skall dock försiktighet iakttas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en 5HT₃-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotonin syndrom vid användningen av 5HT₃-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

Aloxi skall inte användas för att förebygga eller behandla illamående och kräkningar dagarna efter kemoterapi, förutom i samband med en ny omgång kemoterapi.

Aloxi innehåller sorbitol. Patienter med det sällsynta ärftliga problemet fruktosintolerans skall inte ta läkemedlet. Aloxi-kapslar kan även innehålla spår av lecitin som utvinns ur sojabönan. Därför skall patienter med känd överkänslighet mot jordnötter eller soja övervakas noggrant avseende tecken på allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6, med ett mindre bidrag av CYP3A4 och CYP1A2-isoenzym. Baserat på resultaten av *in vitro*-studier, ger palonosetron ingen hämning eller induktion av cytokrom P450-isoenzym vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Kemoterapeutiska läkemedel:

I prekliniska studier hämmade palonosetron inte den antitumoral aktiviteten hos de fem testade kemoterapeutiska medlen (cisplatin, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin och mitomycin C).

Metoklopramid:

I en klinisk studie visades ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan en intravenös engångsdos av palonosetron och steady state-koncentrationen av oralt tillförd metoklopramid, vilken är en CYP2D6-hämmare.

CYP2D6-inducerare och hämmare:

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys har visats att det inte blev någon signifikant effekt på clearance för palonosetron när det tillfördes tillsammans med CYP2D6-inducerare (dexametason och rifampicin) och -hämmare (inklusive amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin eller terbinafin).

Kortikosteroider:

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)

Det har inkommit rapporter om serotonin syndrom vid samtidig användning av 5HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

Andra läkemedel:

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med analgetiska, antiemetiska, spasmolytiska och antikolinerga läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För palonosetron saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsat med data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 5.3). Erfarenhet av palonosetron vid graviditet hos människa saknas, varför palonosetron inte skall användas till gravida kvinnor annat än om det betraktas som oundgängligt av läkaren.

Amning

Då det saknas data avseende utsöndring av palonosetron i modersmjölk skall amning avbrytas under behandlingen.

Fertilitet

Uppgifter om palonosetrons effekt på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Eftersom palonosetron kan orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet skall patienterna förvarnas om detta i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier var, vid en dosering av 500 mikrogram (totalt 161 patienter), den mest frekvent observerade biverkningen, som var åtminstone möjligtvis relaterad till Aloxi, huvudvärk (3,7 %).

I de kliniska studierna observerades nedanstående biverkningar som möjligtvis eller sannolikt relaterade till Aloxi. De klassificerades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eller mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Klassificering av organsystem	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Psykiska störningar		Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Ögon		Ögonsvullnad
Hjärtat		Atrioventrikulärt block, första graden, atrioventrikulärt block, andra graden
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné
Magtarmkanalen		Förstoppning, illamående
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Undersökningar		Förhöjt bilirubin i blodet

Efter godkännandet inträffade, i mycket sällsynta fall (<1/10 000), överkänslighetsreaktioner efter intravenös användning av palonosetron injektionsvätska, lösning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Doser på upp till 6 mg har använts i kliniska prövningar. Gruppen med den högsta dosen uppvisade liknande incidens av biverkningar jämfört med de andra dosgrupperna och inga dos-responseffekter observerades. Om mot förmodan överdosering med Aloxi skulle inträffa, skall understödande vård ges. Inga dialysstudier har utförts, men beroende på den stora distributionsvolymen är det osannolikt att dialys skulle kunna utgöra effektiv behandling vid överdosering av Aloxi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel mot illamående och kräkning, Serotonin (5HT₃) receptorantagonister, ATC-kod: A04AA05.

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för 5HT₃-receptorn.

I en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterprövning med aktiv kontroll deltog 635 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. En engångsdos på 250 mikrogram, 500 mikrogram eller 750 mikrogram orala palonosetronkapslar, som administrerades en timme före måttligt emetogen kemoterapi, jämfördes med en engångsdos på 250 mikrogram intravenöst Aloxi administrerat 30 minuter före kemoterapin. Patienterna randomiserades till antingen dexametason eller placebo förutom sin tilldelade behandling. Majoriteten av patienterna i studien var kvinnor (73 %), vita (69 %) och utan tidigare kemoterapi (59 %). Den antiemetiska aktiviteten observerades under 0–24 timmar, 24–120 timmar och 0–120 timmar.

Ändamålet var att visa att orala doser av palonosetron är minst lika effektiva som den godkända intravenösa formuleringen. Kriterier för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för det dubbelsidiga konfidensintervallet på 98,3 % för skillnaden i fullständig respons på oral palonosetron minus godkänd intravenös formulering var större än –15 %. Marginalen för non-inferiority var 15 %.

Tabell 1 visar att orala Aloxi-kapslar på 500 mikrogram visades vara minst lika effektiva som det aktiva jämförelsemedlet under perioderna på 0 till 24 timmar och 0 till 120 timmar. Under perioden på 24 till 120 timmar uppvisades dock inte non-inferiority.

Jämförbar effekt för palonosetron i multipla behandlingscykler har inte visats i kontrollerade kliniska prövningar men 217 patienter har medverkat i en öppen, multicenter-, säkerhetsstudie, där de behandlades med palonosetronkapslar på 750 mikrogram i upp till 4 behandlingscykler med kemoterapi av totalt 654 cykler med kemoterapi. Ungefär 74 % av patienterna behandlades även med en engångsdos oralt eller intravenöst dexametason 30 minuter före kemoterapin. Fullständig respons bedömdes inte formellt vid de upprepade cyklerna. Generellt var dock den antiemetiska effekten densamma vid de efter varandra upprepade cyklerna under perioden på 0–24 timmar och den totala säkerheten bibehölls under alla cyklerna.

Tabell 1: Andel patienter^a som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas

	Aloxi, oralt 500 mikrogram (n=160)	Aloxi, intravenöst 250 mikrogram (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Fullständig respons (inga kräkningar och ingen akut insatt medicinering)				98,3 % CI ^b
0–24 timmar	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24–120 timmar	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0–120 timmar	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Fullständig kontroll (fullständig respons och som mest lätt illamående)				p-värde^c
0–24 timmar	74,4	68,5	5,9	NS
24–120 timmar	56,3	62,3	-6,0	NS
0–120 timmar	52,5	56,2	-3,7	NS
Inget illamående (Likert-skala)				p-värde^c
0–24 timmar	58,8	57,4	1,4	NS
24–120 timmar	49,4	47,5	1,9	NS
0–120 timmar	45,6	42,6	3,0	NS

^a Intent-to-treat-kohort

^b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än -15% visar non-inferiority mellan oralt Aloxi och jämförelsepreparatet intravenöst Aloxi.

^c Chi-tvåtest. Signifikansnivåer vid $\alpha=0,0167$ (justerat för flera jämförelser).

Icke-kliniska studier visar att palonosetron kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Effekten av palonosetron på QTc-intervallet har bedömts i en dubbelblind, randomiserad, parallell prövning kontrollerad mot positivt läkemedel (moxifloxacin) och placebo hos vuxna män och kvinnor. Ändamålet var att utvärdera EKG-effekterna av intravenöst administrerat palonosetron i engångsdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friska försökspersoner. Studien uppvisade inte någon effekt på QT/QTc-intervallet eller på något annat EKG-intervall vid doser på upp till 2,25 mg. Inga kliniskt signifikanta förändringar sågs på hjärtfrekvens, atrioventrikulär (AV) överledning eller hjärtats repolarisering.

Pediatrik population

Förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar (CINV):

Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron vid engångsdoser på 3 µg/kg och 10 µg/kg undersöktes i den första kliniska studien med 72 patienter i följande åldersgrupper, > 28 dagar till 23 månader (12 patienter), 2 till 11 år (31 patienter) och 12 till 17 år (29 patienter), som behandlades med högemetogen eller måttligt emetogen kemoterapi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig vid dessa

dosnivåer. Den primära effektvariabeln var andelen patienter med fullständig respons (CR, definierad som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinerings) under de första 24 timmarna efter kemoterapiadministreringens början. Effekt efter palonosetron 10 µg/kg i jämförelse med palonosetron 3 µg/kg var 54,1% respektive 37,1%.

Effekten av Aloxi vid förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos pediatrika cancerpatienter visades i en andra pivotal non-inferiority-prövning som jämförde en intravenös engångsinfusion av palonosetron med en intravenös ondansetronregim. Totalt 493 pediatrika patienter i åldern 64 dagar till 16,9 år som fick måttligt emetogen (69,2 %) eller högemetogen (30,8 %) kemoterapi behandlades med palonosetron 10 µg/kg (högst 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (högst 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, högsta totala dos 32 mg) 30 minuter före start av emetogen kemoterapicykel 1. De flesta patienter var icke-naiva för kemoterapi (78,5 %) i alla behandlingsgrupper. De emetogena kemoterapier som administrerades inkluderade doxorubicin, cyklofosamid (<1 500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin, och daunorubicin. Adjuvanta kortikosteroider, däribland dexametason, administrerades tillsammans med kemoterapi hos 55 % av patienterna. Det primära effektmåttet var fullständig respons i den akuta fasen av den första kemoterapicykeln och definierades som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinerings under de första 24 timmarna efter att kemoterapin påbörjats. Effekten baserades på att visa non-inferiority för intravenöst palonosetron jämfört med intravenöst ondansetron. Kriterierna för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för konfidensintervallet på 97,5 % för skillnaden i frekvenser av fullständig respons (CR) på intravenöst palonosetron minus intravenöst ondansetron var större än -15 %. I grupperna med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg och ondansetron var andelen patienter med CR_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % och 58,6 %. Eftersom konfidensintervallet på 97,5 % (stratumjusterat Mantel-Haenszels test) för skillnaden i CR_{0-24h} mellan palonosetron 20 µg/kg och ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], visade palonosetron 20 µg/kg non-inferiority jämfört med ondansetron. Även om denna studie visade att pediatrika patienter kräver en högre palonosetron dos än vuxna för att förebygga kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, överensstämmer säkerhetsprofilen med den fastställda profilen hos vuxna (se avsnitt 4.8). Farmakokinetisk information ges i avsnitt 5.2.

Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Två pediatrika prövningar genomfördes. Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron i engångsdoser på 1 µg/kg och 3 µg/kg jämfördes i den första kliniska studien med 150 patienter i följande åldersgrupper > 28 dagar till 23 månader (7 patienter), 2 till 11 år (96 patienter) och 12 till 16 år (47 patienter) som genomgick elektiv kirurgi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig i någon av grupperna. Andelen patienter utan emes under perioden 0-72 timmar postoperativt var ungefär densamma efter palonosetron 1 µg/kg och 3 µg/kg (88% versus 84%).

Den andra pediatrika prövningen var en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad, non-inferiority-multicenterstudie med engångsdos, dubbel-dummy och parallella grupper som jämförde intravenöst palonosetron (1 µg/kg, högst 0,075 mg) med intravenöst ondansetron. Totalt 670 pediatrika kirurgiska patienter i åldern 30 dagar till 16,9 år deltog. Det primära effektmåttet fullständig respons (CR: ingen emetisk episod och ingen akut insatt antiemetisk medicinerings) under de första 24 timmarna postoperativt uppnåddes hos 78,2 % av patienterna i palonosetrongruppen och 82,7 % i ondansetrongruppen. Med hänsyn till den förspecificerade non-inferiority-gränsen på -10 % var det stratumjusterade Mantel-Haenszel-testets statistiska non-inferiority-konfidensintervall för skillnaden hos det primära effektmåttet fullständig respons (CR) [-10,5; 1,7 %] och därför visades inte non-inferiority. Inga nya säkerhetsproblem uppstod i någon av behandlingsgrupperna.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas palonosetron väl eftersom dess absoluta biotillgänglighet uppnår 97 %. Efter orala engångsdoser med buffrad lösning var genomsnittlig maximal

palonosetronkoncentration i plasma (C_{\max}) och area under koncentrations-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) dosproportionella inom dosområdet 3,0–80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner, som gavs en engångsdos orala palonosetron-kapslar på 500 mikrogram, var maximal palonosetronkoncentration i plasma (C_{\max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (medelvärde \pm SD) och tid till maximal koncentration (T_{\max}) var $5,1 \pm 1,7$ timmar. Hos kvinnliga försökspersoner ($n=18$) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig C_{\max} var 26 % högre än hos manliga försökspersoner ($n=18$).

Hos 12 cancerpatienter, som behandlades med en oral engångsdos palonosetronkapslar på 500 mikrogram en timme före kemoterapi, var C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml och T_{\max} var $5,1 \pm 5,9$ timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner.

En fettrik måltid påverkade inte C_{\max} och AUC för oralt palonosetron. Aloxi-kapslar kan därför intas med eller utan föda.

Distribution

Palonosetron i rekommenderad dos fördelas i stor omfattning ut i kroppen, med en distributionsvolym på omkring 6,9 till 7,9 l/kg. Ungefär 62 % av mängden palonosetron är bunden till plasmaproteiner.

Metabolism

Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av 5HT₃-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isoenzymerna deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metabolisörer av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymerna i kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter administrering av en oral engångsdos på 750 mikrogram av [¹⁴C]-palonosetron till sex friska försökspersoner, utsöndrades 85 till 93 % av total radioaktivitet i urinen och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Mängden oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde ungefär 40 % av den tillförda dosen. Hos friska försökspersoner som gavs palonosetronkapslar på 500 mikrogram var terminal eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) för palonosetron 37 ± 12 timmar (medelvärde \pm SD) och hos cancerpatienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timmar. Efter en engångsdos på ungefär 0,75 mg intravenöst palonosetron var totalclearance för palonosetron 160 ± 35 ml/tim/kg (medelvärde \pm SD) och njurclearance $66,5 \pm 18,2$ ml/tim/kg hos friska försökspersoner.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre personer

Ålder påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Kön

Kön påverkar inte farmakokinetiken för palonosetron. Ingen dosjustering behövs med avseende på kön.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data för en intravenös engångsdos av Aloxi erhöles från en undergrupp av pediatrika cancerpatienter ($n=280$) som fick 10 μ g/kg eller 20 μ g/kg. När dosen ökades från 10 μ g/kg till 20 μ g/kg observerades en dosproportionell ökning av genomsnittlig AUC. Efter intravenös infusion av en engångsdos av Aloxi på 20 μ g/kg var de maximala plasmakoncentrationer (C_T) som rapporterades i slutet av 15-minutersinfusionen mycket varierande i alla åldersgrupper och tenderade att vara lägre hos patienter som var <6 år än hos äldre pediatrika patienter. Medianhalveringstiden var

29,5 timmar i samtliga åldersgrupper och varierade från ca 20 till 30 timmar genom åldersgrupperna efter administrering av 20 µg/kg.

Total kroppsclearance (l/h/kg) hos patienter i åldern 12 till 17 år liknade den hos friska vuxna. Det finns inga uppenbara skillnader i distributionsvolym uttryckt i l/kg.

Tabell 2: Farmakokinetiska parametrar hos pediatrika cancerpatienter efter intravenös infusion av Aloxi 20 µg/kg under 15 min och hos vuxna cancerpatienter som fick palonosetron 3 och 10 µg/kg som intravenösa bolusdoser.

	Pediatrika cancerpatienter ^a				Vuxna cancerpatienter ^b	
	<2 år	2 till <6 år	6 till <12 år	12 till <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC _{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} , timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	n=14	n=13	n=19	n=6	n=5
Clearance ^c , l/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)
Distributionsvolym ^{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 Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för T_{1/2} som är medianvärden.

^b Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)

^c Clearance och distributionsvolym hos pediatrika patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg/kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.

^d Vss rapporteras för pediatrika cancerpatienter, medan Vz rapporteras för vuxna cancerpatienter.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Gravyt nedsatt njurfunktion minskar njurclearance, men totalclearance hos dessa patienter ligger nära värdet för friska försökspersoner. Ingen dosjustering behövs för patienter med njursvikt. Inga farmakokinetiska data föreligger för hemodialyspatienter.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant totalclearance för palonosetron jämfört med förhållandena hos friska försökspersoner. Även om den terminala eliminationshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen för palonosetron är ökad hos patienter med gravyt nedsatt leverfunktion, motiverar detta inte dosminskning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Icke-kliniska studier visar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera de jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6).

Palonosetron är inte mutagent. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 15 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoida, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råttor men inte hos möss. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom Aloxi är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dessa fynd sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mono-/diglycerider av kapryl/kaprylsyra
Polyglycerololeat
Glycerol
Renat vatten
Butylhydroxianisol (BHA)

Kapselskal:

Gelatin
Sorbitol (E420)
Glycerol
Titandioxid (E171)

Tryckfärg:

Svart järnoxid (E172)
Polyvinylacetatftalat
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av polyamid/aluminium/PVC innehållande en eller fem mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/002
EU/1/04/306/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning
Palonosetron (som hydroklorid)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).
Varje injektionsflaska om 5 ml lösning innehåller 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också mannitol, dinatriumedetat, natriumcitrat, citronsyramonohydrat, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 x 5 ml injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Eventuell överbliven lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning
Palonosetron
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar
Palonosetron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sorbitol. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 mjuk kapsel
5 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/002
EU/1/04/306/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Aloxi 500 mikrogram

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar
Palonosetron

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning palonosetron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aloxi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Aloxi
3. Hur du använder Aloxi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aloxi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aloxi är och vad det används för

Aloxi tillhör en grupp läkemedel som kallas serotonin (5HT₃) antagonister.

De kan blockera kemikalien serotonins verkan som kan orsaka illamående och kräkningar.

Aloxi används för att förebygga illamående och kräkningar hos vuxna, ungdomar och barn över en månads ålder i samband med kemoterapi mot cancer.

2. Vad du behöver veta innan du använder Aloxi

Använd inte Aloxi

- om du är allergisk mot palonosetron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Aloxi

- om du har akut tarmhinder eller tidigare råkat ut för förstoppning vid upprepade tillfällen,
- om du använder Aloxi tillsammans med andra läkemedel som kan utlösa onormal hjärtrytm som amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, erytromycin, haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin, domperidon,
- om du eller någon i familjen har eller har haft förändringar i hjärtrytmen (förlängt QT-intervall),
- om du har andra hjärtproblem,
- om du har en obalans i vissa mineraler i blodet, t.ex. kalium och magnesium, som inte har behandlats.

Användning av Aloxi de närmaste dagarna efter kemoterapi rekommenderas endast om en ny kemoterapicykel ska påbörjas.

Andra läkemedel och Aloxi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive:

SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare) inklusive fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram och escitalopram som används för att behandla depression och/eller ångest. SNRI-preparat (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) inklusive venlafaxin och duloxetin som används för att behandla depression och/eller ångest.

Graviditet

Om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det, kommer din läkare att sätta in behandling med Aloxi endast då det är absolut nödvändigt.

Det är inte känt om Aloxi kan ge upphov till skadliga effekter när det används under graviditet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda någon medicin om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det.

Amning

Det är inte känt om Aloxi passerar över i bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Aloxi om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Aloxi kan orsaka yrsel eller trötthet. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Aloxi innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Aloxi

Som regel är det en läkare eller sjuksköterska som ger injektionen med Aloxi omkring 30 minuter innan kemoterapi påbörjas.

Vuxna

Rekommenderad dos av Aloxi är 250 mikrogram, som ges som snabb injektion i en ven.

Användning för barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)

Läkaren bestämmer dosen beroende på kroppsvikt, men den högsta dosen är 1 500 mikrogram. Aloxi kommer att ges som en långsam infusion i en ven.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar och deras frekvenser anges nedan:

Vuxna

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- huvudvärk, yrsel, förstoppning och diarré.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- högt eller lågt blodtryck
- onormal hjärtfrekvens eller otillräcklig blodtillförsel till hjärtat
- färgförändringar och/eller förstoring av venerna

- onormalt hög eller låg mängd kalium i blodet
- höga sockerhalter i blodet eller socker i urinen
- låg kalciumhalt i blodet
- höga halter av pigmentet bilirubin i blodet
- höga halter av vissa leverenzymmer
- upprymdhet eller ångestkänslor
- sömnighet eller sömnlöshet
- aptitminskning eller aptitförlust
- svaghet, trötthet, feber eller influensaliknande symtom
- domningar, sveda, stickningar eller myrkrypningar i huden
- hudutslag med klåda
- nedsatt syn eller ögonirritation
- rörelsesjuka
- öronsusningar
- hicka, gasbildning, muntorrhet eller matsmältningsbesvär
- magsmärta
- urineringssvårigheter
- ledvärk
- EKG-avvikelser (förlängt QT-intervall).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

allergiska reaktioner mot Aloxi:

svullnad av läppar, ansikte, tunga eller svalg, andningssvårigheter, kollaps, utslag (nässelutslag) med bulor och klåda, sveda eller smärta vid injektionsstället.

Barn och ungdomar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- huvudvärk.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- yrsel
- ryckiga kroppsrörelser
- onormal hjärtfrekvens
- hosta eller andfåddhet
- näsblod
- kliande hudutslag eller nässelfeber
- feber
- smärta vid infusionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aloxi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Endast för engångsbruk, eventuell överbliven lösning ska kasseras.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palonosetron (som hydroklorid).
Varje ml lösning innehåller 50 mikrogram palonosetron. En injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 250 mikrogram palonosetron.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, dinatriumedetat, natriumcitrat, citronsyramonohydrat, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aloxi injektionsvätska, lösning är en klar, färglös lösning och levereras i en förpackning med en injektionsflaska av typ I-glas med silikoniserad propp av klorobutylgummi och aluminiumlock. Injektionsflaskan innehåller 5 ml lösning vilket utgör en dos.

Finns i förpackningar om 1 injektionsflaska innehållande 5 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar palonosetron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aloxi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Aloxi
3. Hur du använder Aloxi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aloxi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aloxi är och vad det används för

Aloxi tillhör en grupp läkemedel som kallas serotonin (5HT₃) antagonister.

De kan blockera kemikalien serotonins verkan som kan orsaka illamående och kräkningar.

Aloxi används för att förebygga illamående och kräkningar i samband med kemoterapi mot cancer hos vuxna patienter.

2. Vad du behöver veta innan du använder Aloxi

Använd inte Aloxi

- om du är allergisk mot palonosetron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6.)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aloxi

- om du har akut tarmhinder eller tidigare råkat ut för förstoppning vid upprepade tillfällen,
- om du använder Aloxi tillsammans med andra läkemedel som kan utlösa onormal hjärtrytm som amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, erytromycin, haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin, domperidon,
- om du eller någon i familjen har eller har haft förändringar i hjärtrytmen (förlängt QT-intervall),
- om du har andra hjärtproblem,
- om du har en obalans i vissa mineraler i blodet, t.ex. kalium och magnesium, som inte har behandlats.

Användning av Aloxi de närmaste dagarna efter kemoterapi rekommenderas endast om en ny kemoterapicykel ska påbörjas.

Barn

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn.

Andra läkemedel och Aloxi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive:

SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare) inklusive fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram och escitalopram som används för att behandla depression och/eller ångest .
SNRI-preparat (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) inklusive venlafaxin och duloxetin som används för att behandla depression och/eller ångest.

Aloxi med mat och dryck

Aloxi kan tas med eller utan föda.

Graviditet

Om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det, kommer din läkare att sätta in behandling med Aloxi endast då det är absolut nödvändigt.

Det är inte känt om Aloxi kan ge upphov till skadliga effekter när det används under graviditet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta någon medicin om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det.

Amning

Det är inte känt om Aloxi passerar över i bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Aloxi om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Aloxi kan orsaka yrsel eller trötthet. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Aloxi innehåller sorbitol (E420).

Om du vet att du inte tål vissa sockerarter kontaktar du din läkare innan du tar detta läkemedel.

Aloxi kan innehålla spår av lecitin som utvinns ur sojabönan. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja, kontakta genast läkare om du märker något tecken på allergisk reaktion. Tecken kan vara svullad av läppar, ansikte, tunga eller svalg, andningssvårigheter eller kollaps. Du kan även lägga märke till kliande utslag (nässelutslag).

3. Hur du använder Aloxi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Som regel tar du Aloxi-kapslar omkring 60 minuter innan kemoterapin påbörjas.

Rekommenderad dos är en Aloxi-kapsel (500 mikrogram) som du kan ta med eller utan föda.

Om du har tagit för stor mängd av Aloxi

Vanlig dos är en Aloxi-kapsel. Om du tror att du har tagit för många kapslar, tala genast om det för läkaren.

Om du har glömt att ta Aloxi

Det är inte sannolikt att du glömmet att ta Aloxi men om du ändå tror att du har glömt att ta dosen tala genast om detta för läkaren.

Om du slutar att ta Aloxi

Aloxi används för att förebygga illamående och kräkning som orsakas av kemoterapi. Om du inte vill ta Aloxi, diskutera det med läkaren. Om du bestämmer dig för att inte ta Aloxi (eller annat liknande läkemedel), kan du vänta dig att kemoterapin kommer att orsaka illamående och/eller kräkning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar och deras frekvenser anges nedan:

Mycket vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
sömnproblem
andfåddhet
ögonsvullnad
onormala elektriska impulser i hjärtat
förstoppning
illamående
höga halter av pigmentet bilirubin i blodet (ett tecken på leverproblem)
muskelsmärta

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):
Allergisk reaktion. Tecken kan vara svullnad av läppar, ansikte, tunga eller svalg, andningssvårigheter eller kollaps. Du kan även lägga märke till kliande utslag (nässelutslag). Uppsök omedelbart läkare om du märker något av dessa tecken på allergisk reaktion.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aloxi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palonosetron.
Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

- Övriga innehållsämnen är mono/diglycerider av kapryl/kaprylsyra, polyglycerololeat, glycerol, renat vatten, butylhydroxianisol (BHA), gelatin, sorbitol (E420), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172), polyvinylacetatftalat och makrogol 400.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar är ljus beigefärgade, ogenomskinliga, ovala, märkta med logotypen "AIO" i svart och fyllda med en klar gulaktig lösning. Kapslarna levereras i polyamid/aluminium/PVC-blister innehållande en eller fem kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.