

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).  
Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.  
Klar, farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aloxi er hos voksne indiceret til:

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

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

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

### **4.2 Dosering og administration**

Aloxi bør kun anvendes før indgift af kemoterapi. Lægemidlet bør indgives af sundhedspersonale under passende lægelig supervision.

#### Dosering

##### *Voksne*

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

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

##### *Ældre personer*

Dosisjustering hos ældre er ikke nødvendig.

### *Pædiatrisk population*

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

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

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

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

#### Administration

Til intravenøs anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

Der har været rapporter om serotonergt syndrom ved anvendelse af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, enten alene eller i kombination med andre serotoninerge lægemidler (herunder selektive serotoningenoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI'er). Der rådes til passende observation af patienter med serotonergt syndrom-lignende symptomer.

Imidlertid skal der som for andre 5-HT<sub>3</sub> antagonist udvises forsigtighed ved anvendelse af palonosetron hos patienter, som har eller som muligvis vil udvikle forlænget QT-interval. Dette omfatter patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kronisk hjertesvigt, bradyarytmi, eller ledningsforstyrrelser og patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres før administration af en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist.

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

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

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

##### Kemoterapeutika

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

##### Metoclopramid

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

##### CYP2D6-induktorer og -hæmmere

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

##### Kortikosteroider

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med kortikosteroider.

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

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister og andre serotoninerge lægemidler (herunder SSRI'er og SNRI'er).

##### Andre lægemidler

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af palonosetron på fertilitet.

##### Graviditet

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

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

##### Amning

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

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

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

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

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

<sup>o</sup> Baseret på erfaring opnået efter markedsføring.

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

### Pædiatrisk population

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

Systemorganklasse	Almindelige bivirkninger (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelige bivirkninger (≥1/1.000 til <1/100)
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed, dyskinesi
Hjerte		QT-forlængelse i elektrokardiogram Ledningsforstyrrelse, sinustakykardi
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø, epistaxis
Hud og subkutane væv		Allergisk dermatitis, pruritus, hudsygdom, urticaria
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, smerter på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, smerter

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

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

### Pædiatrisk population

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin-(5HT<sub>3</sub>)-antagonister.  
ATC-kode: A04AA05

Palonosetron er en selektiv receptorantagonist med høj affinitet til 5HT<sub>3</sub>-receptoren.

I to randomiserede dobbelt blinde studier med sammenlagt 1.132 patienter, der fik moderat kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin ≤ 50 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin, cyclophosphamid ≤ 1.500 mg/m<sup>2</sup> og doxorubicin > 25 mg/m<sup>2</sup>, blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram

sammenlignet med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timer) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timer) indgivet intravenøst på dag 1 uden dexamethason.

I et randomiseret, dobbeltblind studie med sammenlagt 667 patienter, der fik kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi omfattende cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamid  $> 1.500$  mg/m<sup>2</sup> og dacarbazine, blev palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg indgivet intravenøst på dag 1. Dexamethason blev givet profylaktisk før kemoterapi hos 67 % af patienterne.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Hensigt-til-at-behandle kohorte

<sup>b</sup> Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem Aloxi og kontrollen.

<sup>c</sup> Chi<sup>2</sup>-test. Signifikansniveau  $\alpha=0,05$ .

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

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

<sup>a</sup> Hensigt-til-at-behandle kohorte

<sup>b</sup> Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem Aloxi og kontrollen.

<sup>c</sup> Chi<sup>2</sup>-test. Signifikansniveau  $\alpha=0,05$ .



**Tabel 3: Procentdel af patienter<sup>a</sup>, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase i studiet med kraftigt kvalmefremkaldende kemoterapi<sup>a</sup> sammenlignet med ondansetron**

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

<sup>a</sup> Hensigt-til-at-behandle kohorte

<sup>b</sup> Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end – 15 % viser ikke dårligere kvalitet mellem Aloxi og kontrollen.

<sup>c</sup> Chi<sup>2</sup>-test. Signifikansniveau  $\alpha=0,05$ .

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

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

### Pædiatrisk population

#### Forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV):

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

Aloxis virkning til forebyggelse af kemoterapifremkaldt kvalme og opkastning hos pædiatriske cancerpatienter blev vist i et andet pivotalt non-inferioritetsstudie, der sammenlignede en enkelt intravenøs infusion med palonosetron *versus* et regime med i.v. ondansetron. I alt 493 pædiatriske patienter i alderen 64 dage til 16,9 år, der fik kemoterapi med moderat (69,2 %) eller kraftig (30,8 %) kvalmefremkaldende virkning, blev behandlet med palonosetron 10 µg/kg (maks. 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maks. 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maks. dosis i alt 32 mg)

30 minutter før start af emetogen kemoterapi i løbet af cyklus 1. De fleste patienter på tværs af alle behandlingsgrupper var ikke kemoterapinaive (78,5 %). De administrerede emetogene kemoterapeutika omfattede doxorubicin, cyclophosphamid (<1.500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, dactinomycin, carboplatin og daunorubicin. Adjuverende behandling med kortikosteroider, herunder dexamethason, blev administreret sammen med kemoterapi hos 55 % af patienterne. Det primære virkningsendepunkt var fuldstændigt respons (CR) i den akutte fase af den første kemoterapicyklus, defineret som ingen opkastning, ingen opkastningsfølelser og ingen nødmedicin i løbet af de første 24 timer efter start af kemoterapi. Virkning var baseret på påvisning af noninferioritet af intravenøs palonosetron sammenlignet med intravenøs ondansetron. Noninferioritetskriterierne var opfyldt, hvis den nedre grænse af 97,5 % konfidensintervallet for forskel i hyppigheden af fuldstændigt respons for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron var over -15 %. I grupperne med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg og ondansetron var andelen af patienter med CR<sub>0-24t</sub> henholdsvis 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervallet (stratum-justeret Mantel-Haenszel-test) for forskel i CR<sub>0-24t</sub> mellem palonosetron 20 µg/kg og ondansetron var [-11,7 %; 12,4 %], viste 20 µg/kg palonosetron-dosen noninferioritet over for ondansetron.

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

#### Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV):

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

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

Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

Efter intravenøs indgift af tre doser 0,25 mg palonosetron én gang hver anden dag hos 11 patienter med testikelkræft var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasmakoncentration fra dag 1 til dag 5  $42 \pm 34$  %. Efter intravenøs indgift af palonosetron 0,25 mg én gang dagligt i tre dage i 12 raske studiedeltagere var den gennemsnitlige stigning (± SD) i plasma-palonosetronkoncentration fra dag 1 til dag 3  $110 \pm 45$  %.

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

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

Palonosetron elimineres ad to veje. Ca. 40 % elimineres gennem nyrerne og ca. 50 % metaboliseres, således at der dannes to primære metabolitter, som har mindre end 1% af palonosetrons 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonistvirkning. *In vitro* metabolismestudier har vist, at CYP2D6- og i mindre omfang CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymene er involveret i metabolismen af palonosetron. Kliniske farmakokinetiske parametre er imidlertid ikke signifikant forskellige ved sammenligning mellem stoffer, der er dårlige og gode til at metabolisere CYP2D6-substrater. Palonosetron hæmmer ikke og inducerer ikke CYP-isoenzymene i klinisk relevante koncentrationer.

#### Elimination

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

#### Farmakokinetik i specielle populationer

##### *Ældre personer*

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

##### *Køn*

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

##### *Pædiatrisk population*

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

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

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

	Pædiatriske cancerpatienter <sup>a</sup>				Voksne cancerpatienter <sup>b</sup>	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , t·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 <sub>1/2</sub> , timer	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance <sup>c</sup> , l/t/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Fordelingsvolumen <sup>c, d</sup> , 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)

<sup>a</sup> Farmakokinetiske parametre udtrykt som geometriske gennemsnit (CV) undtagen for t<sub>1/2</sub>, som er medianværdier.

<sup>b</sup> Farmakokinetiske parametre udtrykt som aritmetiske gennemsnit (SD).

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

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> (*steady state*) er rapporteret for pædiatriske cancerpatienter, hvorimod V<sub>z</sub> (*terminal state*) er rapporteret for voksne cancerpatienter.

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Nedsat leverfunktion

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

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der findes kun begrænsede data fra dyrestudier med vedrørende passage over placenta (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagent. Høje doser af palonosetron (hver dosis medfører mindst 30 gange den humane terapeutiske eksposition) indgivet dagligt i to år medførte en forøget frekvens af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pancreas, binyremarv) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De tilgrundliggende mekanismer er ikke helt forstået, men på grund af de høje anvendte doser og da Aloxi er beregnet til enkelt dosering hos mennesker, betragtes disse fund ikke som værende relevante i forhold til klinisk anvendelse.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

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

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.  
Efter åbning af hætteglasset skal produktet anvendes med det samme, og ikke-anvendt opløsning kasseres.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I glas hætteglas med chlorobutyl siliconeret gummiprop og aluminiumhætte.  
Findes i pakninger med 1 hætteglas indeholdende 5 ml opløsning.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/306/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2005

Dato for seneste fornyelse: 23. marts 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 500 mikrogram bløde kapsler.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 500 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer):

Hver kapsel indeholder 7 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Blød kapsel.

Ikke-prægede, lys beige, uigennemsigtige, runde til ovale, bløde gelatinekapsler fyldt med en klar gullig opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aloxi er hos voksne indiceret til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med cancerkemoterapi med moderat kvalmefremkaldende virkning.

### **4.2 Dosering og administration**

Aloxi bør kun anvendes før indgift af kemoterapi.

#### Dosering

##### Voksne

500 mikrogram palonosetron indgivet oralt ca. én time før start af kemoterapi.

##### Ældre personer

Dosisjustering hos ældre er ikke nødvendig.

##### Pædiatrisk population

Aloxis sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

##### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

##### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

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

#### Administration

Til oral anvendelse.

Aloxi kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

Imidlertid skal der som for andre 5-HT<sub>3</sub> antagonister udvises forsigtighed ved anvendelse af palonosetron hos patienter, som har eller som muligvis vil udvikle forlænget QT-interval. Dette omfatter patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kronisk hjertesvigt, bradyarytmi, eller ledningsforstyrrelser og patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres før administration af en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist.

Der har været rapporter om serotonergt syndrom ved anvendelse af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, enten alene eller i kombination med andre serotoninerge lægemidler (herunder selektive serotoningeoptyagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingeoptyagshæmmere (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI'er). Der rådes til passende observation af patienter med serotonergt syndrom-lignende symptomer.

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

Aloxi indeholder sorbitol. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans. Aloxi-kapsler kan også indeholde spor af lecithin udvundet af soja. Patienter med kendt overfølsomhed (allergi) over for jordnødder eller soja bør derfor overvåges nøje for tegn på allergisk reaktion.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

#### Kemoterapeutika

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

#### Metoclopramid

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



#### CYP2D6-induktorer og -hæmmere

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

#### Kortikosteroider

Palonosetron er indgivet sikkert sammen med kortikosteroider.

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

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister og andre serotoninerge lægemidler (herunder SSRI'er og SNRI'er).

#### Andre lægemidler

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af palonosetron på fertilitet.

#### Graviditet

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

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

#### Amning

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier med en dosering på 500 mikrogram (totalt 161 patienter) var den hyppigst observerede bivirkning, der i det mindste muligvis var relateret til Aloxi, hovedpine (3,7 %).

I de kliniske studier blev følgende bivirkninger observeret som mulige eller sandsynlige i forbindelse med Aloxi. De blev klassificeret som almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

Systemorganklasser	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Psykiske forstyrrelser		Insomni
Nervesystemet	Hovedpine	
Øjne		Hævelser ved øjnene
Vaskulære sygdomme		Atroventrikulært blok af 1. grad, atroventrikulært blok af 2. grad
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen		Obstipation, kvalme
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgia
Undersøgelser		Forhøjet blodbilirubin

Efter markedsføring har der været meget sjældne tilfælde (< 1/10.000) af overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med palonosetron, injektionsvæske, opløsning til intravenøs anvendelse.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetica og midler mod kvalme, Serotonin (5HT<sub>3</sub>) - antagonist. ATC-kode: A04AA05

Palonosetron er en selektiv receptorantagonist med høj affinitet til 5HT<sub>3</sub>-receptoren.

I et randomiseret dobbeltblindet aktivkontrolleret klinisk multicenterstudie fik 635 patienter moderat kvalmefremkaldende cancerkemoterapi. Oral indgivelse af palonosetron-kapsler i enkeltdoser a 250 mikrogram, 500 mikrogram eller 750 mikrogram én time før moderat kvalmefremkaldende kemoterapi blev sammenlignet med intravenøs behandling med 250 mikrogram Aloxi 30 minutter før kemoterapi. Patienterne blev randomiseret til enten dexamethason eller placebo i tillæg til den tildelte behandling. De fleste patienter i studiet var kvinder (73 %), hvide (69 %) og kemoterapi-behandlingsnaive (59 %). Den antiemetiske virkning blev iagttaget over 0-24 timer, 24-120 timer og 0-120 timer.

Virkingen blev vurderet, på baggrund af hvorvidt der kunne vises noninferioritet af oral palonosetron i forhold til den godkendte intravenøse formulering. Kriterierne for noninferioritet var overholdt, hvis den nedre grænse for det to-sidede 98,3 %-konfidensinterval for forskellen mellem de samlede responsrater for oral palonosetron-dosen minus den godkendte intravenøse formulering var højere end -15 %. Noninferioritets-marginen var 15 %.

Som det fremgår af tabel 1, viste orale Aloxi-kapsler 500 mikrogram noninferioritet i forhold til sammenligningsproduktet i løbet af 0-24 timers- og 0-120 timers-intervallerne, men for 24-120 timers-perioden blev der ikke vist nogen noninferioritet.

Selvom den relative virkning af palonosetron ved multiple behandlingscykler ikke er blevet demonstreret i kontrollerede kliniske studier, blev der inkluderet 217 patienter i et åbent multicenter-sikkerhedsstudie, og de blev behandlet med palonosetron-kapsler 750 mikrogram i op til 4 yderligere cykler med kemoterapi, i alt 654 cykler med kemoterapi. Ca. 74 % af patienterne fik også enkeltdoser oral eller intravenøs dexamethason 30 minutter før kemoterapien. Det samlede respons blev ikke formelt evalueret ved behandling i gentagne cykler. Generelt var den kvalmestillende virkning i 0-24 timers-intervallet dog den samme i efterfølgende gentagne cykler, og den samlede sikkerhed blev opretholdt gennem alle cyklerne.

**Tabel 1: Andel af patienter<sup>a</sup>, der responderer ud fra behandlingsgruppe og fase**

	Oral Aloxi 500 mikrogram (n=160)	Intravenøs Aloxi 250 mikrogram (n=162)	Delta	
	%	%	%	
<b>Fuldt respons (Ingen kvalme eller opkastning og ingen behovsmedicin)</b>				<b>98,3 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 timer	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 timer	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 timer	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
<b>Fuld kontrol (Fuldt respons og ikke mere end let kvalme)</b>				<b>p-værdi<sup>c</sup></b>
0 – 24 timer	74,4	68,5	5,9	NS
24 – 120 timer	56,3	62,3	-6,0	NS
0 – 120 timer	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Ingen kvalme (Likert skala)</b>				<b>p-værdi<sup>c</sup></b>
0 – 24 timer	58,8	57,4	1,4	NS
24 – 120 timer	49,4	47,5	1,9	NS
0 – 120 timer	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Hensigt-til-at-behandle kohorte

<sup>b</sup> Studiet var designet til at vise ikke dårligere kvalitet. En nedre grænse større end -15 % viser noninferioritet mellem oral Aloxi og kontrollen intravenøs Aloxi.

<sup>c</sup> Chi<sup>2</sup>-test. Signifikansniveauer ved alfa 0,0167 (justeret for multiple sammenligninger).

I ikke-kliniske studier kunne palonosetron blokere de ionkanaler, der er involveret i den ventrikulære de- og repolarisering, og stoffet kunne forlænge varigheden af aktionspotentialer.

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

### Pædiatrisk population

#### Forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV):

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

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

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

#### Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV):

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

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

Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral indgift absorberes palonosetron godt, idet dets absolutte biotilgængelighed når 97 %. Efter orale enkeltdoser med anvendelse af bufferopløsning var de gennemsnitlige højeste koncentrationer af palonosetron C<sub>max</sub> og arealet under koncentrations-tids kurven (AUC<sub>0-∞</sub>) dosis-proportionale i dosisområdet fra 3,0 – 80 µg/kg hos sunde studiepersoner.

Hos 36 raske mandlige og kvindelige studiepersoner, der fik en enkelt dosis palonosetron-kapsler 500 mikrogram, var den højeste plasma-palonosetronkoncentration ( $C_{\max}$ )  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (gennemsnit  $\pm$  SD) og tid til højeste koncentration ( $T_{\max}$ ) var  $5,1 \pm 1,7$  timer. Hos kvindelige studiepersoner (n=18) var gennemsnitligt AUC 35 % højere, og det gennemsnitlige  $C_{\max}$  var 26 % højere end hos mandlige studiepersoner (n=18). Hos 12 cancerpatienter, der fik en enkelt oral dosis palonosetron-kapsler 500 mikrogram én time før kemoterapi, var  $C_{\max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml, og  $T_{\max}$  var  $5,1 \pm 5,9$  timer. AUC var 30 % højere hos cancerpatienter end hos raske studiepersoner.

Et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke  $C_{\max}$  og AUC for oral palonosetron. Aloxi-kapsler kan derfor tages uden hensyn til måltider.

### Fordeling

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

### Biotransformation

Palonosetron elimineres ad to veje. Ca. 40 % elimineres gennem nyrerne og ca. 50 % metaboliseres, således at der dannes to primære metabolitter, som har mindre end 1% af palonosetrons 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonistvirkning. *In vitro* metabolismestudier har vist, at CYP2D6 og i mindre omfang CYP3A4 og CYP1A2 isoenzymerne er involveret i metabolismen af palonosetron. Kliniske farmakokinetiske parametre er imidlertid ikke signifikant forskellige ved sammenligning mellem stoffer, der er dårlige og gode til at metabolisere CYP2D6 substrater. Palonosetron hæmmer ikke og inducerer ikke CYP-isoenzymer i klinisk relevante koncentrationer.

### Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis på 750 mikrogram/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetron hos seks raske studiepersoner blev ca. 85 % til 93 % af den samlede radioaktivitet udskilt i urinen, og 5 % til 8 % blev udskilt via fæces. Mængden af uændret palonosetron, der blev udskilt i urinen, udgjorde ca. 40 % af den indgivne dosis. Hos raske studiepersoner, der fik palonosetron-kapsler 500 mikrogram, var palonosetrons terminale eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ )  $37 \pm 12$  timer (gennemsnit  $\pm$  SD), og hos cancerpatienter var  $t_{1/2}$   $48 \pm 19$  timer. Efter en enkelt dosis intravenøs palonosetron på ca. 0,75 mg var den totale clearance fra kroppen af palonosetron hos raske studiepersoner  $160 \pm 35$  ml/t/kg (gennemsnit  $\pm$  SD), og den renale clearance var  $66,5 \pm 18,2$  ml/t/kg.

### Farmakokinetik i specielle populationer

#### Ældre personer

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

#### Køn

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

#### Pædiatriske patienter

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

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

**Tabel 2. Farmakokinetiske parametre hos pædiatriske cancerpatienter efter intravenøs infusion af Aloxi 20 µg /kg i løbet af 15 min og hos voksne cancerpatienter, der fik 3 eller 10 µg/kg palonosetron doser via intravenøs bolus.**

	Pædiatriske cancerpatienter <sup>a</sup>				Voksne cancerpatienter <sup>b</sup>	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , t·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 <sub>1/2</sub> , timer	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance <sup>c</sup> , l/t/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Fordelingsvolumen <sup>c,d</sup> , 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)

<sup>a</sup> Farmakokinetiske parametre udtrykt som geometriske gennemsnit (CV) undtagen for t<sub>1/2</sub>, som er medianværdier.

<sup>b</sup> Farmakokinetiske parametre udtrykt som aritmetiske gennemsnit (SD).

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

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> (*steady state*) er rapporteret for pædiatriske cancerpatienter, hvorimod V<sub>z</sub> (*terminal state*) er rapporteret for voksne cancerpatienter.

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

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

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Palonosetron er ikke mutagent. Høje doser af palonosetron (hver dosis medfører mindst 15 gange den humane terapeutiske eksposition) indgivet dagligt i to år medførte en forøget frekvens af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pancreas, binyremarv) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De tilgrundliggende mekanismer er ikke helt forstået, men på grund af de høje anvendte doser og da Aloxi er beregnet til enkelt dosering hos mennesker, betragtes disse fund ikke som værende relevante i forhold til klinisk anvendelse.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold:

Glycerolmonocaprylocaproat (type I)  
Polyglycerololeat  
Glycerol  
Renset vand  
Butylhydroxyanisol

#### Kapselskal:

Gelatine  
Sorbitol  
Glycerol  
Titandioxid

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid/aluminium/PVC-blisterpakninger med én eller fem bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2005  
Dato for seneste fornyelse: 23. marts 2010

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Aloxi injektionsvæske, opløsning: Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

Aloxi bløde kapsler: Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning  
Palonosetron (som hydrochlorid)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).  
Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumcitrat, citronsyremonohydrat, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid og saltsyre.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
1 x 5 ml-hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Intravenøs anvendelse  
Kun til engangsbrug

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/306/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Aloxi 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning  
Palonosetron  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 500 mikrogram bløde kapsler  
Palonosetron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 500 mikrogram palonosetron. (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også sorbitol. Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 blød kapsel  
5 bløde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aloxi 500 mikrogram

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 500 mikrogram bløde kapsler  
Palonosetron

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Aloxi 250 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Palonosetron

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Aloxi til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

---

#### 1. Virkning og anvendelse

---

Aloxi indeholder det aktive stof palonosetron. Det hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes "serotonin (5HT<sub>3</sub>)- antagonist".

Aloxi anvendes til voksne, unge og børn, der er over en måned, som en hjælp til at stoppe deres kvalme eller opkastning, når de får kræftbehandlinger, som kaldes kemoterapi.

Det virker ved at blokere virkningen af et kemisk stof, der kaldes serotonin, som kan give kvalme eller medføre opkastning.

---

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at få Aloxi

---

##### Tag ikke Aloxi, hvis:

- De er allergisk over for palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aloxi (angivet i punkt 6).

De vil ikke få Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De får dette lægemiddel, hvis De er i tvivl.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De får Aloxi, hvis:

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

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De får Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl).

##### Brug af anden medicin sammen med Aloxi

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. De skal især fortælle dem det, hvis De tager de følgende lægemidler:

### **Lægemidler mod depression eller angst**

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tager lægemidler mod depression eller angst, herunder:

- lægemidler, der kaldes SSRI'er ("selektive serotoningenoptagshæmmere"), såsom fluoxetin, paroxetin, sertralín, fluvoxamin, citalopram, escitalopram
- lægemidler, der kaldes SNRI'er ("serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere"), såsom venlafaxin, duloxetin (kan føre til udvikling af serotonin syndrom, og bør anvendes med forsigtighed).

### **Lægemidler, der kan påvirke Deres hjerteslag**

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

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

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De tager Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl). Dette skyldes, at disse lægemidler kan medføre problemer med hjerteslaget, når de tages sammen med Aloxi.

### **Graviditet**

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De er gravid, vil Deres læge ikke give Dem Aloxi, medmindre det er strengt nødvendigt. Dette skyldes, at vi ikke ved, om Aloxi kan skade barnet.

Spørg Deres læge eller sundhedspersonalet til råds, før De får dette lægemiddel, hvis De er gravid eller har mistanke om, at De er gravid.

### **Amning**

Det er ukendt, om Aloxi udskilles i mælk.

Spørg Deres læge eller sundhedspersonalet til råds, før De får dette lægemiddel, hvis De ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Aloxi indeholder natrium**

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

---

## **3. Sådan vil De få Aloxi**

---

Aloxi gives normalt af en læge eller en sygeplejerske.

- De vil få lægemidlet ca. 30 minutter før starten på kemoterapi.

### **Voksne**

- Den anbefalede dosis af Aloxi er 250 mikrogram.
- Det gives som en injektion i en blodåre.

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

- Lægen vil beregne den rette dosis baseret af legemsvægt.
- Den maksimale dosis er 1500 mikrogram.

- Aloxi vil blive givet som et drop (langsom infusion i en blodåre).

De bør ikke få Aloxi i dagene efter kemoterapi, medmindre De skal have endnu et kemoterapi-forløb.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

---

#### 4. Bivirkninger

---

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De følgende bivirkninger kan opstå med dette lægemiddel:

##### Alvorlige bivirkninger

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

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

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

##### Andre bivirkninger

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

###### Voksne

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hovedpine, følelse af svimmelhed
- Forstoppelse og diaré.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

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

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af bivirkningerne anført ovenfor.

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

- For højt eller lavt blodtryk
- Anormal hjerterytme eller mangel på blodtilførsel til hjertet
- Unormalt høje eller lave niveauer af kalium i blodet
- Høje niveauer af sukker i blodet eller urinen
- Lave niveauer af kalcium i blodet
- Høje niveauer af pigmentet bilirubin i blodet
- Høje niveauer af bestemte leverenzzymer
- Unormalt ekg (QT-forlængelse).

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

- Brændende fornemmelse, smerter eller rødme på injektionsstedet.

### **Børn og unge mennesker**

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hovedpine.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

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

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af bivirkningerne anført ovenfor.

### **Indberetning af bivirkninger**

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

---

## **5. Opbevaring**

---

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Kun til engangsbrug. Ikke anvendt injektionsvæske skal bortskaffes.

---

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

---

### **Aloxi indeholder:**

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

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Aloxi-injektionsvæske, opløsning, er en klar og farveløs opløsning, der leveres i en pakning med ét type I-hætteglas med chlorbutyl-silikoniseret gummiprop og aluminiumshætte og med 5 ml af opløsningen. Hvert hætteglas indeholder én dosis.

Fås i pakninger med 1 hætteglas med 5 ml opløsning.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Aloxi 500 mikrogram bløde kapsler Palonosetron

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Aloxi til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Aloxi
3. Sådan skal De tage Aloxi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

---

#### 1. Virkning og anvendelse

---

Aloxi indeholder det aktive stof palonosetron. Det hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes ”serotonin (5HT<sub>3</sub>)- antagonist”.

Aloxi anvendes til voksne som en hjælp til at stoppe Deres kvalme eller opkastning, når De får kræftbehandlinger, som kaldes kemoterapi.

Det virker ved at blokere virkningen af et kemisk stof, der kaldes serotonin, som kan give kvalme eller medføre opkastning.

---

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Aloxi

---

##### Tag ikke Aloxi, hvis:

- De er allergisk over for palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aloxi (angivet i punkt 6).

De må ikke tage Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager dette lægemiddel, hvis De er i tvivl.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger Aloxi, hvis:

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

##### Børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn.

### **Brug af anden medicin sammen med Aloxi**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. De skal især fortælle dem det, hvis De tager de følgende lægemidler:

#### **Lægemidler mod depression eller angst**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager lægemidler mod depression eller angst, herunder:

- lægemidler, der kaldes SSRI'er ("selektive serotoningenoptagshæmmere"), såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram
- lægemidler, der kaldes SNRI'er ("serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere"), såsom venlafaxin, duloxetin (kan føre til udvikling af serotonin syndrom og bør anvendes med forsigtighed).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl).

#### **Lægemidler, der kan påvirke Deres hjerteslag**

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

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

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Aloxi, hvis noget af det ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl). Dette skyldes, at disse lægemidler kan medføre problemer med hjerteslaget, når de tages sammen med Aloxi.

### **Graviditet**

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De er gravid, vil Deres læge ikke behandle Dem med Aloxi, medmindre det er strengt nødvendigt. Dette skyldes, at vi ikke ved, om Aloxi kan skade barnet.

Spørg Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel, hvis De er gravid eller har mistanke om, at De er gravid.

### **Amning**

Det er ukendt, om Aloxi udskilles i mælk.

Spørg Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel, hvis De ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

De kan føle Dem svimmel eller træt, efter De har taget dette lægemiddel. Hvis dette sker, må De ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Aloxi indeholder sorbitol og kan indeholde spor af soja**

Dette lægemiddel indeholder 7 mg sorbitol (en form for sukker) i hver kapsel. Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Aloxi kan indeholde spor af lecithin, som udvindes af soja. De må ikke tage Aloxi, hvis De er overfølsom over for jordnødder eller soja. De skal konsultere Deres læge med det samme, hvis De bemærker et eller flere tegn på allergisk reaktion. Tegnene kan bestå i hævelse af læber, ansigt, tunge eller svælg, vejrtrækningsbesvær eller kollaps, og De kan også bemærke et kløende, ujævnt udslæt.

---

### 3. Sådan skal De tage Aloxi

---

Tag altid Aloxi nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

- Den anbefalede dosis er én kapsel (500 mikrogram).
- De skal normalt tage kapslen ca. 60 minutter før starten af Deres kemoterapi,
- Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad.

De bør ikke tage Aloxi i dagene efter kemoterapi, medmindre De skal have endnu et kemoterapi-forløb.

#### **Hvis De har taget for meget Aloxi**

Hvis De mener, De har taget for meget, skal De straks fortælle det til lægen.

#### **Hvis De har glemt at tage Aloxi**

Det er ikke sandsynligt, at De glemmer at tage dette lægemiddel. Hvis De mener, De har glemt at tage Deres dosis, skal De fortælle det til lægen med det samme.

#### **Hvis De holder op med at tage Aloxi**

De må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden at tale med lægen. Hvis De beslutter Dem for ikke at tage Aloxi (eller andre lignende lægemidler), er det sandsynligt, at Deres kemoterapi vil give Dem kvalme eller medføre opkastning.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

---

### 4. Bivirkninger

---

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan opstå med dette lægemiddel:

#### **Alvorlige bivirkninger**

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

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

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

#### **Andre bivirkninger**

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

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hovedpine.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Søvnbesvær
- Stakåndethed
- Hævelser ved øjnene
- Unormale elektriske impulser i hjertet
- Forstoppelse
- Kvalme
- Høje niveauer af pigmentet bilirubin (tegn på leverproblemer) i blodet
- Muskelsmerter.

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af bivirkningerne anført ovenfor.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

---

### **5. Opbevaring**

---

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

---

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

---

#### **Aloxi indeholder:**

- Aktivt stof: palonosetron. Hver kapsel indeholder 500 mikrogram palonosetron (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: glycerolmonocaprylocaproat (type D), polyglycerololeat, glycerol, rensset vand, butylhydroxyanisol, gelatine, sorbitol, titandioxid.

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Aloxi 500 mikrogram bløde kapsler er ikke prægede, lys beige, uigennemsigtige, runde til ovale, bløde kapsler fyldt med en klar gullig opløsning. De leveres i polyamid/aluminium/PVC-blisterpakninger med én eller fem kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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