

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aloxi 250 microgrammes solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.  
Solution limpide incolore.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Aloxi est indiqué chez l'adulte dans

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

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Posologie

##### *Adultes*

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

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

##### *Personnes âgées*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

## **4.3 Contre-indications**

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

Cependant, comme pour d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation de palonosétron chez des patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont notamment des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les déséquilibres électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies, les troubles de la conduction et l'administration d'antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

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

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

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

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

##### Agents anticancéreux

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

##### Métoclopramide

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

##### Inducteurs et inhibiteurs du CYP2D6

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

##### Corticoïdes

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

##### Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN).

##### Autres médicaments

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

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

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

##### Allaitement

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

## Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

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

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

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

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

<sup>°</sup> Données recueillies après commercialisation

\* Incluant : brûlure, induration, gêne et douleur

### Population pédiatrique

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

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

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

### Population pédiatrique

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, antagonistes de la sérotonine (5HT<sub>3</sub>),  
Code ATC : A04AA05

Le palonosétron est un antagoniste sélectif à haute affinité des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine. Lors de deux études randomisées en double aveugle menées chez 1 132 patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, incluant cisplatine à ≤ 50 mg/m<sup>2</sup>, carboplatine, cyclophosphamide à ≤ 1 500 mg/m<sup>2</sup> et doxorubicine à > 25 mg/m<sup>2</sup>, le palonosétron

(250 microgrammes et 750 microgrammes) a été comparé à ondansétron 32 mg (demi-vie de 4 heures) ou dolasétron 100 mg (demi-vie de 7,3 heures) administré par voie intraveineuse le premier jour, sans dexaméthasone.

Lors d'une étude randomisée en double aveugle conduite sur 667 patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante incluant cisplatine à  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide à  $> 1\ 500$  mg/m<sup>2</sup> et dacarbazine, le palonosétron 250 microgrammes et 750 microgrammes a été comparé à l'ondansétron 32 mg administré par voie intraveineuse le premier jour. Un traitement prophylactique par la dexaméthasone a été administré avant la chimiothérapie chez 67 % des patients.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Cohorte Intention de traiter.

<sup>b</sup> L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

<sup>c</sup> Test du Chi<sup>2</sup>. Niveau de significativité à  $\alpha=0,05$ .



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

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

<sup>a</sup> Cohorte Intention de traiter.

<sup>b</sup> Les études visaient à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

<sup>c</sup> Test du Chi<sup>2</sup>. Niveau de significativité à  $\alpha = 0,05$ .

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

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

<sup>a</sup> Cohorte Intention de traiter.

<sup>b</sup> Les études visaient à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

<sup>c</sup> Test du Chi<sup>2</sup>. Niveau de significativité à  $\alpha = 0,05$ .

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

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

### Population pédiatrique

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

La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 3 µg/kg et 10 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 72 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (12 patients), 2 à 11 ans (31 patients) et 12 à 17 ans (29 patients), recevant une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante. Aucun problème de tolérance n'a été observé, quelle que soit la dose. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) au cours des premières 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie. L'efficacité a été respectivement de 54,1 % et 37,1 % avec le palonosétron 10 µg/kg et 3 µg/kg.

L'efficacité d'Aloxi pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer a été démontrée dans une seconde étude pivot de

non-infériorité comparant une perfusion intraveineuse unique de palonosétron à un traitement par l'ondansétron IV.

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

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

#### Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation

Le palonosétron est éliminé par deux voies : environ 40 % sont éliminés par le rein et environ 50 % sont métabolisés pour former deux métabolites principaux qui ont moins de 1 % de l'activité antagoniste du récepteur 5HT<sub>3</sub> du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que les isoenzymes CYP2D6 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP1A2, sont impliquées dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6. Aux concentrations cliniques, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

### Élimination

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

### Pharmacocinétique chez les populations particulières

#### *Personnes âgées*

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

#### *Sexe*

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

### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques d'Aloxi administré par voie IV en une dose unique sont issues d'un sous-groupe de patients pédiatriques atteints d'un cancer (n = 280) qui ont reçu 10 µg/kg ou 20 µg/kg. Une augmentation dose-proportionnelle de l'ASC moyenne a été observée lorsque la dose a été augmentée de 10 µg/kg à 20 µg/kg. Après une perfusion intraveineuse unique d'Aloxi 20 µg/kg, les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>T</sub>) observées à la fin de la perfusion de 15 minutes ont été très variables dans toutes les tranches d'âge et avaient tendance à être plus faibles chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez les patients pédiatriques plus âgés. Après administration d'une dose de 20 µg/kg, la demi-vie médiane était de 29,5 heures dans la population totale et allait de 20 à 30 heures selon les tranches d'âge.

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

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

	Patients pédiatriques atteints d'un cancer <sup>a</sup>				Patients adultes atteints d'un cancer <sup>b</sup>	
	< 2 ans	2 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 17 ans	3 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
ASC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , heures	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N = 6	N = 14	N = 13	N = 19	N = 6	N = 5
Clairance <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volume de distribution <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> Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne géométrique (CV), sauf pour les valeurs du t<sub>1/2</sub> qui sont les valeurs médianes.

<sup>b</sup> Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ET).

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

<sup>d</sup> Le V<sub>ss</sub> est présenté pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer, tandis que le V<sub>z</sub> est présenté pour les patients adultes atteints d'un cancer.

### Insuffisance rénale

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans  
Utiliser immédiatement après l'ouverture du flacon ; toute solution non utilisée doit être éliminée.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconisé et capsule en aluminium.

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

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

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

EU/1/04/306/001

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

Date de première autorisation : 22 mars 2005

Date de dernier renouvellement : 23 mars 2010

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aloxi 500 microgrammes, capsule molle

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque capsule contient 500 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque capsule contient 7 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Capsule molle.

Capsules molles unies, opaques de couleur beige clair, rondes à ovales, en gélatine, contenant une solution limpide de couleur jaunâtre.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Aloxi est indiqué chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Aloxi ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie.

#### Posologie

##### Adultes

500 microgrammes de palonosétron pris par voie orale 1 heure environ avant le début de la chimiothérapie.

##### Personnes âgées

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

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Aloxi chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

##### Insuffisance hépatique

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



### Insuffisance rénale

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

### Mode d'administration

Voie orale. Aloxi peut être pris au cours ou en dehors des repas.

## **4.3 Contre-indications**

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

Cependant, comme pour d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation de palonosétron chez des patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont notamment des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les déséquilibres électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies, les troubles de la conduction et l'administration d'antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

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

Aloxi contient du sorbitol. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Aloxi capsule molle peut également contenir des traces de lécithine de soja. Les patients présentant une hypersensibilité connue à l'arachide ou au soja doivent donc être surveillés étroitement pour détecter des signes de réaction allergique.

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

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

### Médicaments anticancéreux

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

### Métoclopramide

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

### Inducteurs et inhibiteurs du CYP2D6

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

### Corticoïdes

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

### Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN).

### Autres médicaments

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques à la dose de 500 microgrammes (161 patients au total), la réaction

indésirable la plus fréquente considérée comme ayant une relation au moins possible avec Aloxi a été des céphalées (3,7 %).

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

Classe de système d'organe	EI fréquents	EI peu fréquents
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnies
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	
<b>Affections oculaires</b>		Œdème oculaire
<b>Affections cardiaques</b>		Bloc auriculo-ventriculaire de 1 <sup>er</sup> degré, bloc auriculo-ventriculaire de 2 <sup>e</sup> degré
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Constipation, nausées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgies
<b>Investigations</b>		Élévation de la bilirubinémie

Après la commercialisation, de très rares cas ( $< 1/10\ 000$ ) de réactions d'hypersensibilité sont survenus avec le palonosétron solution injectable pour administration intraveineuse.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, antagonistes de la sérotonine (5HT<sub>3</sub>),  
Code ATC : A04AA05

Le palonosétron est un antagoniste sélectif à haute affinité des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine. Lors d'une étude clinique multicentrique en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 635 patients devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante, une dose unique de 250 mcg, 500 mcg ou 750 mcg de palonosétron capsule molle administrée par voie orale une heure avant la chimiothérapie modérément émétisante a été comparée à une dose unique de 250 mcg d'Aloxi intraveineux administré 30 minutes avant la chimiothérapie. Les patients avaient été randomisés pour recevoir de la dexaméthasone ou un placebo en plus du traitement attribué. La majorité des patients de l'étude étaient des femmes (73 %), de race blanche (69 %) et naïfs de chimiothérapie (59 %).

L'action antiémétique a été observée pendant 0-24 heures, 24-120 heures et 0-120 heures. L'efficacité était fondée sur la démonstration de la non-infériorité des doses de palonosétron oral par rapport à la formulation intraveineuse autorisée. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 98,3 % pour la différence dans les taux de réponse complète pour le palonosétron oral moins la formulation intraveineuse autorisée était supérieure à -15 %. La marge de non-infériorité était définie à 15 %.

Comme le montre le tableau 1, Aloxi 500 microgrammes capsules molles n'a pas été inférieur au comparateur actif pendant les périodes de 0 à 24 heures et de 0 à 120 heures ; la non-infériorité n'a toutefois pas été démontrée pour la période de 24 à 120 heures.

Bien que l'efficacité comparative du palonosétron lors de cycles multiples n'ait pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées, 217 patients ont été inclus dans une étude multicentrique en ouvert visant à évaluer la tolérance du produit et ont reçu le palonosétron capsule molle 750 microgrammes lors de 4 cycles de chimiothérapie au maximum, pour un total de 654 cycles de chimiothérapie. Environ 74 % des patients ont également reçu une dose unique orale ou intraveineuse de dexaméthasone 30 minutes avant la chimiothérapie. La réponse complète n'a pas été évaluée formellement lors des cycles répétés. En général toutefois, l'effet antiémétique pendant la période 0-24 heures a été comparable lors des cycles consécutifs et le palonosétron a été bien toléré pendant tous les cycles.

**Tableau 1 : Pourcentage de patients<sup>a</sup> répondeurs par groupe de traitement et par phase**

	Aloxi oral 500 microgrammes (n = 160)	Aloxi intraveineux 250 microgrammes (n = 162)	Delta	
	%	%	%	
<b>Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours) IC à 98,3 %<sup>b</sup></b>				
0-24 heures	76,3	70,4	5,9	[-6,5, 18,2 %]
24-120 heures	62,5	65,4	-2,9	[-16,3, 10,5 %]
0-120 heures	58,8	59,3	-0,5	[-14,2, 13,2 %]
<b>Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)</b>				<b>valeur p<sup>c</sup></b>
0-24 heures	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 heures	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 heures	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Absence de nausées (échelle de Likert)</b>				<b>valeur p<sup>c</sup></b>
0-24 heures	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 heures	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 heures	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Cohorte Intention de traiter

<sup>b</sup> L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi oral et le comparateur, Aloxi intraveineux.

<sup>c</sup> Test du Chi<sup>2</sup>. Niveaux de significativité à  $\alpha=0,0167$  (avec ajustement pour comparaisons multiples).

Lors des études précliniques, le palonosétron peut inhiber les canaux ioniques impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. L'effet du palonosétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine) sur des groupes parallèles composés d'hommes et de femmes adultes. L'objectif était d'évaluer les effets du palonosétron sur les paramètres ECG lorsqu'il est administré par voie IV en doses uniques de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg chez 221 volontaires sains. L'étude a démontré l'absence d'effet du palonosétron à des doses allant jusqu'à 2,25 mg sur la durée de l'intervalle QT/QTc et sur tous les autres intervalles ECG. Aucune

modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque, de la conduction auriculo-ventriculaire (AV) et de la repolarisation cardiaque n'a été observée.

### Population pédiatrique

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

La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 3 µg/kg et 10 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 72 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (12 patients), 2 à 11 ans (31 patients) et 12 à 17 ans (29 patients), recevant une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante. Aucun problème de tolérance n'a été observé, quelle que soit la dose. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) au cours des premières 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie. L'efficacité a été respectivement de 54,1 % et 37,1 % avec le palonosétron 10 µg/kg et 3 µg/kg.

L'efficacité d'Aloxi pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer a été démontrée dans une seconde étude pivot de non-infériorité comparant une perfusion intraveineuse unique de palonosétron à un traitement par l'ondansétron IV.

Au total, 493 enfants et adolescents âgés de 64 jours à 16,9 ans recevant une chimiothérapie modérément (69,2 %) ou hautement (30,8 %) émétisante ont été traités par le palonosétron 10 µg/kg (dose maximale : 0,75 mg), le palonosétron 20 µg/kg (dose maximale : 1,5 mg) ou l'ondansétron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante pendant le cycle 1. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients (78,5 %) avait reçu une chimiothérapie antérieure. Les chimiothérapies émétisantes administrées étaient : doxorubicine, cyclophosphamide (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine et daunorubicine. Une corticothérapie adjuvante, dont la dexaméthasone, était administrée avec la chimiothérapie chez 55 % des patients. Le critère principal d'efficacité était la réponse complète dans la phase aiguë du premier cycle de chimiothérapie, définie par l'absence de vomissements, de haut-le-cœur et l'absence de recours à un médicament de secours au cours des premières 24 heures suivant le début de la chimiothérapie. L'efficacité était fondée sur la démonstration de la non-infériorité du palonosétron IV par rapport à l'ondansétron IV. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour la différence dans les taux de réponse complète pour le palonosétron IV moins l'ondansétron IV était supérieure à -15 %. Les pourcentages de patients présentant une réponse complète pendant la période 0-24 heures (RC<sub>0-24h</sub>) ont été de 54,2 %, 59,4 % et 58,6 % dans les groupes palonosétron 10 µg/kg, palonosétron 20 µg/kg et ondansétron. Puisque l'intervalle de confiance à 97,5 % (test de Mantel-Haenszel avec ajustement en fonction de la strate) de la différence dans les taux de RC<sub>0-24h</sub> entre le palonosétron 20 µg/kg et l'ondansétron était [-11,7 % ; 12,4 %], la non-infériorité du palonosétron à la dose de 20 µg/kg par rapport à l'ondansétron a été démontrée. Bien que cette étude ait montré que les patients pédiatriques ont besoin d'une dose de palonosétron plus élevée que les adultes pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, le profil de tolérance concorde avec celui qui a été établi chez les patients adultes (voir rubrique 4.8). Les données pharmacocinétiques sont présentées à la rubrique 5.2.

#### Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

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

La seconde étude chez des patients pédiatriques était une étude de non-infériorité à dose unique multicentrique, randomisée en double aveugle, à double placebo, en groupes parallèles, contrôlée

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, le palonosétron est bien absorbé, avec une biodisponibilité absolue de 97 %. Après administration de doses orales uniques avec une solution tamponnée, les concentrations plasmatiques maximales moyennes ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ( $ASC_{0-\infty}$ ) sont généralement dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 3,0 à 80 µg/kg chez les sujets sains.

Après administration d'une dose orale unique de palonosétron capsule molle 500 microgrammes chez 36 hommes et femmes volontaires sains, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) du palonosétron a été de  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (moyenne  $\pm$  ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale ( $T_{max}$ ) de  $5,1 \pm 1,7$  heures. L'ASC moyenne a été plus élevée de 35 % et la  $C_{max}$  moyenne de 26 % chez les femmes que chez les hommes ( $n = 18$ ).

Chez 12 patients cancéreux ayant reçu une dose orale unique de palonosétron capsule molle 500 microgrammes une heure avant la chimiothérapie, la  $C_{max}$  a été de  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml et le  $T_{max}$  de  $5,1 \pm 5,9$  heures. L'ASC a été supérieure de 30 % chez les patients cancéreux par rapport aux volontaires sains.

Un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur la  $C_{max}$  et l'ASC du palonosétron oral. Aloxi capsules molles peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

### Distribution

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

### Biotransformation

Le palonosétron est éliminé par deux voies : environ 40 % sont éliminés par le rein et environ 50 % sont métabolisés pour former deux métabolites principaux qui ont moins de 1 % de l'activité antagoniste du récepteur 5HT<sub>3</sub> du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que les isoenzymes CYP2D6 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP1A2, sont impliquées dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6. Aux concentrations cliniques, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

### Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 750 microgrammes de [<sup>14</sup>C]-palonosétron chez 6 volontaires sains, 85 % à 93 % de la radioactivité totale ont été excrétés dans les urines et 5 % à 8 % dans les fèces. La quantité de palonosétron excrété sous forme inchangée dans les urines a représenté environ 40 % de la dose administrée. Après administration de 500 microgrammes de palonosétron

capsule molle, la demi-vie terminale d'élimination ( $t_{1/2}$ ) a été de  $37 \pm 12$  heures (moyenne  $\pm$  ET) chez les volontaires sains et de  $48 \pm 19$  heures chez les patients cancéreux. Après administration d'une dose unique d'environ 0,75 mg de palonosétron intraveineux, la clairance corporelle totale chez les volontaires sains a été de  $160 \pm 35$  ml/h/kg (moyenne  $\pm$  ET) et la clairance rénale de  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Pharmacocinétique chez les populations particulières

#### Personnes âgées

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

#### Sexe

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

#### Population pédiatrique

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

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

**Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques atteints d'un cancer après une perfusion intraveineuse d'Aloxi à la dose de 20 µg/kg en 15 minutes et chez des patients adultes atteints d'un cancer recevant des doses de 3 µg/kg et 10 µg/kg de palonosétron en bolus intraveineux.**

	Patients pédiatriques atteints d'un cancer <sup>a</sup>				Patients adultes atteints d'un cancer <sup>b</sup>	
	< 2 ans	2 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 17 ans	3 µg/kg	10 µg/kg
	<b>N = 3</b>	<b>N = 5</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 10</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 5</b>
ASC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , heures	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	<b>N = 6</b>	<b>N = 14</b>	<b>N = 13</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 5</b>
Clairance <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volume de distribution <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> Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne géométrique (CV), sauf pour les valeurs du t<sub>1/2</sub> qui sont les valeurs médianes.

<sup>b</sup> Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ET).

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

<sup>d</sup> Le V<sub>ss</sub> est présenté pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer, tandis que le V<sub>z</sub> est présenté pour les patients adultes atteints d'un cancer.

### Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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



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

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

Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 15 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation d'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasmes endocriniens (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullosurrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais étant donné les doses élevées utilisées et l'administration en dose unique d'Aloxi chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la capsule molle :

Monocaprylocaproate de glycérol (type I)

Oléate de polyglycérol

Glycérol

Eau purifiée

Butylhydroxyanisole

#### Enveloppe de la capsule molle :

Gélatine

Sorbitol

Glycérol

Dioxyde de titane

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en polyamide/aluminium/PVC contenant 1 ou 5 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

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

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

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

Date de première autorisation : 22 mars 2005  
Date de dernier renouvellement : 23 mars 2010

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Aloxi solution injectable : médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

Aloxi capsules molles : médicament soumis à prescription médicale.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aloxi 250 microgrammes solution injectable  
Palonosétron (sous forme de chlorhydrate)

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également mannitol, édétate disodique, citrate de sodium, acide citrique monohydrate, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon de 5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

Toute solution inutilisée doit être éliminée.

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

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

EU/1/04/306/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

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

PC :  
SN :  
NN :



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

**FLACON**

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

Aloxi 250 microgrammes - solution injectable

Palonosétron

Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 ml.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aloxi 500 microgrammes, capsule molle  
Palonosétron

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

Chaque capsule molle contient 500 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du sorbitol. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 capsule molle  
5 capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aloxi 500 microgrammes

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

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

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

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aloxi 500 microgrammes, capsule molle  
Palonosétron

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Aloxi 250 microgrammes, solution injectable Palonosétron

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

---

#### 1. Qu'est-ce que Aloxi et dans quel cas est-il utilisé ?

---

Aloxi contient la substance active palonosétron. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes de la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>) ».

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

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

---

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Aloxi ?

---

##### Ne prenez jamais Aloxi

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

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

##### Avertissements et précautions

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

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

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

### **Autres médicaments et Aloxi**

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

#### **Médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété**

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

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

#### **Médicaments pouvant avoir un effet sur le rythme cardiaque**

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

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

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

### **Grossesse**

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

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

### **Allaitement**

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Aloxi contient du sodium**

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

---

## **3. Comment Aloxi est-il administré ?**

---

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

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

### **Adultes**

- La dose recommandée d'Aloxi est de 250 microgrammes.
- Elle est administrée en injection dans une veine.

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

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

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

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

---

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

---

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

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

### **Effets indésirables graves**

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

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

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

### **Autres effets indésirables**

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

#### **Adultes**

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- maux de tête, sensations vertigineuses ;
- constipation, diarrhée.

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

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

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



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

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

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

- brûlure, douleur ou rougeur au site d'injection.

### **Enfants et adolescents**

**Fréquents :** peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- maux de tête.

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

---

## **5. Comment conserver Aloxi**

---

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- À usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

---

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

---

### **Ce que contient Aloxi**

- Le principe actif est le palonosétron (sous forme de chlorhydrate). Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de palonosétron. Un flacon de 5 ml de solution contient 250 microgrammes de palonosétron.
- Les autres composants sont : mannitol, édétate disodique, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, et eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.

### **Qu'est ce que Aloxi et contenu de l'emballage extérieur**

Aloxi, solution injectable, est une solution incolore et transparente, présentée en boîte d'un flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé et capsule en aluminium contenant 5 ml de solution. Chaque flacon contient une dose.

Boîtes de 1 flacon contenant 5 ml de solution.

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

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

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

## Notice : Information du patient

### Aloxi 500 microgrammes, capsule molle Palonosétron

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes, il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

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

---

#### 1. Qu'est-ce que Aloxi et dans quel cas est-il utilisé ?

---

Aloxi contient la substance active palonosétron. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes de la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>) ».

Aloxi est indiqué pour aider à arrêter les nausées (envie de vomir) et les vomissements chez les adultes qui reçoivent des traitements anticancéreux appelés chimiothérapies.

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

---

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aloxi ?

---

##### Ne prenez jamais Aloxi

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

Ne prenez pas Aloxi si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Aloxi

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

## **Enfants**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants.

## **Autres médicaments et Aloxi**

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

### **Médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété**

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

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

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Aloxi.

### **Médicaments pouvant avoir un effet sur le rythme cardiaque**

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

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

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Aloxi, car ces médicaments pourraient provoquer des problèmes de rythme cardiaque s'ils sont pris avec Aloxi

## **Grossesse**

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

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Allaitement**

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

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

## **Aloxi contient du sorbitol et peut contenir des traces de soja**

Ce médicament contient 7 mg de sorbitol (un type de sucre) par capsule. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Aloxi peut contenir des traces de lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne prenez pas ce médicament. Consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez des signes de réaction allergique. Les signes peuvent être une urticaire, une éruption cutanée, des démangeaisons,

des difficultés pour respirer ou avaler, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et parfois une chute de la pression artérielle.

---

### 3. Comment prendre Aloxi ?

---

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est une capsule molle (500 microgrammes).
- En général, vous devrez prendre la capsule molle environ 60 minutes avant le début de votre chimiothérapie.
- Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Il n'est pas recommandé de prendre Aloxi les jours suivant la chimiothérapie, sauf si vous devez recevoir un autre cycle de chimiothérapie.

#### **Si vous avez pris plus d'Aloxi que vous n'auriez dû**

Si vous pensez que vous pouvez avoir pris plus d'Aloxi que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin.

#### **Si vous oubliez de prendre Aloxi**

Il est peu probable que vous oubliiez de prendre ce médicament. Cependant, si vous pensez que vous avez oublié de prendre votre dose, prévenez immédiatement votre médecin.

#### **Si vous arrêtez de prendre Aloxi**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin. Si vous décidez de ne pas prendre Aloxi (ou d'autres médicaments similaires), il est probable que votre chimiothérapie vous causera des nausées et/ou des vomissements.

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

---

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

---

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

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

#### **Effets indésirables graves**

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

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

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

#### **Autres effets indésirables**

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

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- maux de tête.

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

- troubles du sommeil ;
- essoufflement ;
- œdème oculaire ;
- anomalies de la transmission de l'influx électrique dans le cœur ;
- constipation ;
- nausées ;
- taux élevé du pigment « bilirubine » (un marqueur de troubles hépatiques) dans le sang ;
- douleurs musculaires.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

---

## **5. Comment conserver Aloxi**

---

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

---

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

---

### **Ce que contient Aloxi**

- Le principe actif est le palonosétron. Chaque capsule molle contient 500 microgrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont : monocaprylocaproate de glycérol (type I), oléate de polyglycérol, glycérol, eau purifiée, butylhydroxyanisole, gélatine, sorbitol, dioxyde de titane.

### **Qu'est ce que Aloxi et contenu de l'emballage extérieur**

Aloxi 500 microgrammes, capsule molle, se présente sous forme de capsules molles unies, opaques de couleur beige clair, rondes à ovales, contenant une solution limpide de couleur jaunâtre, conditionnées en plaquettes thermoformées en polyamide/aluminium/PVC contenant 1 ou 5 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

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

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