

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aloxi 250 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).
Hvert hetteglass på 5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aloxi er indisert til voksne ved:

- forebygging av akutt kvalme og oppkast forbundet med høy emetogen kjemoterapi mot kreft
- forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft

Aloxi er indisert til pediatriske pasienter fra 1 måneds alder ved:

- forebygging av akutt kvalme og oppkast forbundet med høy emetogen kjemoterapi mot kreft og forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aloxi bør kun brukes før det gis kjemoterapi. Dette legemidlet skal gis av helsepersonell under tilstrekkelig medisinsk tilsyn.

Dosering

Voksne

250 mikrogram palonosetron gitt som en enkel intravenøs bolus ca 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Aloxi bør injiseres over 30 sekunder.

Effekten av Aloxi ved forebygging av kvalme og oppkast induisert av høy emetogen kjemoterapi kan økes ved tillegg av et kortikosteroid gitt før kjemoterapi.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år):

20 mikrogram/kg (maksimal totaldose skal ikke overskride 1500 mikrogram) palonosetron gitt som en enkel 15 minutters intravenøs infusjon som startes 30 minutter før oppstart av kjemoterapi.

Sikkerhet og effekt av Aloxi hos barn yngre enn 1 måned har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det foreligger begrensede data på bruk av Aloxi ved forebygging av kvalme og oppkast hos barn under 2 år.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ikke data for pasienter med terminal nyresykdom som er i hemodialyse.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da palonosetron kan øke passasjetiden i tykktarmen, bør pasienter med forstoppelse eller tegn på subakutt tarmobstruksjon i anamnesen overvåkes etter administrasjon. To tilfeller av forstoppelse med fekal retensjon som krever sykehusinnleggelse er rapportert i forbindelse med palonosetron 750 mikrogram.

Palonosetron induerte ikke klinisk relevant forlengelse av QTc-intervallet ved noen av de testede dosenivåene. En spesifikk, grundig QT/QTc-studie ble utført med friske forsøkspersoner for avgjørende data som bekreftet palonosetrons effekt på QT/QTc (se pkt. 5.1).

Som med andre 5-HT₃-antagonister bør det imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av palonosetron hos pasienter som har eller som trolig vil utvikle forlenget QT-intervall. Disse tilstandene omfatter pasienter med egen eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmier, ledningsforstyrrelser og pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som gir QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før bruk av 5-HT₃-antagonister.

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer)). Egnert observasjon av pasienter for serotonergt syndrom-liknende symptomer anbefales.

Aloxi bør ikke brukes til forebygging eller behandling av kvalme og oppkast i dagene etter kjemoterapi, hvis ikke det er forbundet med annen bruk av kjemoterapi.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med et lite bidrag fra CYP3A4 og CYP1A2 isoenzymer. Ut fra in vitro-studier hemmer eller induserer ikke palonosetron cytokrom P450-isoenzym i klinisk relevante konsentrasjoner.

Kjemoterapeutika

I prekliniske studier hemmet ikke palonosetron antitumoreffekt av fem testede kjemoterapeutika (cisplatin, cyklofosamid, cytarabin, doksorubicin og mitomycin C).

Metoklopramid

I en klinisk studie ble det ikke vist signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom en enkel intravenøs dose palonosetron og "steady state"-konsentrasjon av oral metoklopramid, som er en CYP2D6-hemmer.

CYP2D6-indusere og -hemmere

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det vist at det ikke var signifikant effekt på clearance av palonosetron gitt samtidig med CYP2D6-indusere (deksametason og rifampicin) og -hemmere (inkludert amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin og terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron er gitt sammen med kortikosteroider uten bivirkninger.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIs og SNRIs)

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister alene og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIs og SNRIs).

Andre legemidler

Palonosetron er gitt sammen med analgetika, antiemetika, spasmolytika og antikolinergika uten bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For palonosetron foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det finnes kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placenta (se pkt. 5.3). Det finnes ikke erfaring med palonosetron ved graviditet hos mennesker. Palonosetron skal derfor ikke brukes av gravide kvinner hvis ikke legen anser det som nødvendig.

Amming

Da det ikke finnes data vedrørende palonosetronutskillelse i morsmelk, skal amming opphøre under behandling.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende palonosetrons påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da palonosetron kan gi svimmelhet, søvnighet eller tretthet, bør pasienter advares ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier hos voksne med en dose på 250 mikrogram (totalt 633 pasienter) var de vanligst observerte bivirkningene, og kan muligens være relatert til Aloxi, hodepine (9 %) og forstoppelse (5 %).

I de kliniske studiene ble følgende bivirkninger observert. Disse er muligens eller sannsynligvis relatert til Aloxi, og ble klassifisert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) $< 1/100$). Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) bivirkninger er rapportert etter lansering.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem	Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige bivirkninger ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Svært sjeldne bivirkninger^o ($< 1/10\ 000$)
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet, anafylaksi, anafylaktiske/ anafylaktoide reaksjoner og sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi, stoffskiftesykdommer, hypokalsemi, hypokalemi, anoreksi, hyperglykemi, nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Angst, eufori	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet	Søvnighet, søvnløshet, parestesi, hypersomni, perifer sensorisk nevropati	
Øyesykdommer		Øyeirritasjon, amblyopi	
Sykdommer i øre og labyrint		Reisesyke, tinnitus	
Hjertesykdommer		Takykardi, bradykardi, ekstrasystoler, myokardischemi, sinustakykardi, sinusarytmi, supraventrikulære ekstrasystoler	
Karsykdommer		Hypotensjon, hypertensjon, venemisfarging, veneutvidelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Diaré	Dyspepsi, smerter i abdomen, smerter i øvre abdomen, munntørhet, flatulens	
Sykdommer i lever- og galleveier		Hyperbilirubinemi	
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt, kløende utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon, glukosuri	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, feber, tretthet, varmfølelse, influensalignende sykdom	Reaksjon på injeksjonsstedet*
Undersøkelser		Forhøyede transaminaser, forlenget elektrokardiogram-QT	

^o Fra erfaring etter lansering

* Omfatter følgende: svie, indurasjon, ubehag og smerter

Pediatrisk populasjon

I kliniske pediatristudier av forebygging av kvalme og oppkast induert av moderat eller høy emetogen kjemoterapi, fikk 402 pasienter en enkeltdose med palonosetron (3, 10 eller 20 mikrogram/kg). Følgende

vanlige eller mindre vanlige bivirkninger ble rapportert for palonosetron, ingen ble rapportert med en frekvens >1 %.

Organklassesystem	Vanlige bivirkninger (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige bivirkninger (≥1/1000 til <1/100)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi
Hjertesykdommer		Forlenget elektrokardiogram- QT, ledningsforstyrrelser, sinustakykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, dyspné, epistakse
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk dermatitt, kløe, hudlidelse, urticaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber, smerter på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, smerter

Bivirkninger ble evaluert hos pediatriske pasienter som fikk palonosetron ved inntil 4 kjemoterapisykluser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Doser inntil 6 mg er brukt i kliniske studier hos voksne. Høyeste dosegruppe viste tilsvarende insidens av bivirkninger sammenlignet med de andre dosegruppene, og det ble ikke observert doseresponseeffekter. Om det usannsynlige skjer at det oppstår overdosering med Aloxi, bør dette behandles symptomatisk. Dialysestudier er ikke gjort, men på grunn av det store distribusjonsvolumet er det lite sannsynlig at dialyse er en effektiv behandling for overdosering med Aloxi.

Pediatrisk populasjon

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i pediatriske kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA05

Palonosetron er en selektiv høyaffinitets reseptorantagonist på 5HT₃-reseptoren.

I to randomiserte, dobbeltblinde studier med totalt 1132 pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi med cisplatin ≤50 mg/m², karboplatin, cyklofosamid ≤1,500 mg/m² og doksorubicin >25 mg/m², ble palonosetron 250 mikrogram og 750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timer) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timer) gitt intravenøst på dag 1, uten deksametason. I en randomisert, dobbeltblind studie med totalt 667 pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi med cisplatin ≥60 mg/m², cyklofosamid >1 500 mg/m² eller dakarbazin, ble palonosetron 250 mikrogram og

750 mikrogram sammenlignet med ondansetron 32 mg gitt intravenøst på dag 1. Deksametason ble gitt profylaktisk før kjemoterapi hos 67 % av pasientene.

De avgjørende studiene var ikke designet for å vurdere effekt av palonosetron ved forsinket kvalme og oppkast. Antiemetisk effekt ble observert ved 0-24 timer, 24-120 timer og 0-120 timer. Resultater fra studiene med moderat emetogen kjemoterapi og studien med høyemetogen kjemoterapi er oppsummert i de følgende tabeller.

Palonosetron var ikke dårligere enn sammenligningspreparatene i akutfasen av kvalme både i moderat og høyemetogen setting.

Selv om det ikke er vist sammenlignbar effekt av palonosetron ved gjentatte kurer i kontrollerte kliniske studier, fortsatte 875 pasienter inkludert i de tre fase 3-studiene i en åpen sikkerhetsstudie og ble behandlet med palonosetron 750 mikrogram ved inntil 9 ytterligere kurer med kjemoterapi. Totalt sett ble sikkerheten opprettholdt ved samtlige kurer.

Tabell 1: Prosent av pasienter^a som responderte etter behandlingsgruppe og fase i studien med moderat emetogen kjemoterapi versus ondansetron

	Aloxi 250 mikrogram (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)				97,5 % CI^b
0 – 24 timer	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 timer	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 timer	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)				p-verdi^c
0 – 24 timer	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 timer	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 timer	63,0	44,9	18,1	0,001
Ingen kvalme (Likert-skala)				p-verdi^c
0 – 24 timer	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 timer	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 timer	45,0	36,2	8,8	NS

^a "Intent-to-treat" kohort

^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere. En nedre grense over –15 % viser at Aloxi ikke er dårligere enn sammenligningspreparatet.

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

Tabell 2: Prosent av pasienter^a som responderte etter behandlingsgruppe og fase i studien med moderat emetogen kjemoterapi versus dolasetron

	Aloxi 250 mikrogram (n= 185) %	Dolasetron 100 milligram (n= 191) %	Delta %	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)				97,5 % CI^b
0 – 24 timer	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 timer	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 timer	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)				p-verdi^c
0 – 24 timer	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 timer	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 timer	41,8	30,9	10,9	0,027
Ingen kvalme (Likert-skala)				p-verdi^c
0 – 24 timer	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 timer	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 timer	33,9	22,5	11,4	0,014

^a "Intent-to-treat" kohort

^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere. En nedre grense over –15 % viser at Aloxi ikke er dårligere enn sammenligningspreparatet.

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

Tabell 3: Prosent av pasienter^a som responderte etter behandlingsgruppe og fase i studien med høyemetogen kjemoterapi versus ondansetron

	Aloxi 250 mikrogram (n= 223) %	Ondansetron 32 milligram (n= 221) %	Delta %	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)				97,5 % CI^b
0 – 24 timer	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 timer	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 timer	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)				p-verdi^c
0 – 24 timer	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 timer	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 timer	37,7	29,0	8,7	NS
Ingen kvalme (Likert-skala)				p-verdi^c
0 – 24 timer	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 timer	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 timer	33,6	32,1	1,5	NS

^a "Intent-to-treat" kohort

^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere. En nedre grense over –15 % viser at Aloxi ikke

- er dårligere enn sammenligningspreparatet.
- Chi-kvadrattest. Signifikansnivå $\alpha=0,05$.

Palonosetrons effekt på blodtrykk, puls og EKG-parametre, inkludert QTc, var sammenlignbar med ondansetron og dolasetron i CINV kliniske studier. I prekliniske studier har palonosetron evne til å blokkere ionekanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og til å forlenge aksjonspotensialer.

Palonosetrons effekt på QTc-intervall ble vurdert i en dobbeltblind, randomisert, parallell, placebo- og positiv (moksifloksacin) kontroll studie med voksne menn og kvinner. Hensikten var å vurdere EKG-effekter av iv administrert palonosetron i enkeltdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friske forsøkspersoner. Studien viste ingen effekt på QT/QTc-intervallets lengde eller andre EKG-intervall ved doser inntil 2,25 mg. Det ble ikke vist klinisk signifikante endringer i puls, atrioventrikulær (AV) overledning eller hjerterepolarisering.

Pediatrik populasjon

Forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV):

Sikkerhet og effekt av palonosetron i.v. i enkeltdoser på 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ble undersøkt i den første kliniske studien med 72 pasienter i aldersgruppene >28 dager til 23 måneder (12 pasienter), 2 til 11 år (31 pasienter) og 12 til 17 år (29 pasienter), som fikk høy eller moderat emetogen kjemoterapi. Det fremkom ingen sikkerhetsproblemer ved noen av dosenivåene. Den primære effektvariablen var andel pasienter med komplett respons (CR, definert som ingen kvalmeepisoder og ingen nødmedisin) de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapiadministrasjon. Effekt etter palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sammenlignet med palonosetron 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ var henholdsvis 54,1 % og 37,1 %.

Effekt av Aloxi ved forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast hos pediatrike kreftpasienter ble vist i en annen avgjørende studie som skulle vise at behandlingen ikke var dårligere ved sammenligning av en enkel intravenøs infusjon av palonosetron med et i.v. ondansetronregime. Totalt 493 pediatrike pasienter, i alderen 64 dager til 16,9 år, som fikk moderat (69,2 %) eller høy emetogen kjemoterapi (30,8 %), ble behandlet med palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maksimalt 0,75 mg), palonosetron 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maksimalt 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maksimal totaldose 32 mg) 30 minutter før oppstart av emetogen kjemoterapi i syklus 1. De fleste pasientene i alle behandlingsgrupper hadde tidligere fått kjemoterapi (78,5 %). Emetogen kjemoterapi som ble gitt omfattet doksorubicin, cyklofosamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin og daunorubicin. Adjuvante kortikosteroider, inkludert deksametason, ble gitt sammen med kjemoterapi hos 55 % av pasientene. Primært effektendepunkt var komplett respons i akutfasen av første kjemoterapisyklus, definert som ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapi. Effekt ble basert på funn av at intravenøs palonosetron ikke var dårligere enn intravenøs ondansetron. Kravet til ikke å være dårligere ble oppfylt hvis nedre grense av 97,5 % konfidensintervall for forskjell i komplett responsgrad for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron var høyere enn -15 %. I gruppene med palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og ondansetron var andelen av pasienter med CR_{0-24t} 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervall (stratumjustert Mantel-Haenszel-test) for forskjell i CR_{0-24t} mellom palonosetron 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], var 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ palonosetrondose ikke dårligere enn ondansetron.

Selv om denne studien viste at pediatrike pasienter trenger en høyere palonosetrondose enn voksne for å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og oppkast, samsvarer sikkerhetsprofilen med den etablerte profilen hos voksne (se pkt. 4.8). Farmakokinetiske opplysninger er gitt i punkt 5.2.

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast (PONV):

To pediatrike studier ble gjennomført. Sikkerhet og effekt av palonosetron i.v. i enkeltdoser på 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ble sammenlignet i den første kliniske studien med 150 pasienter i aldersgruppene >28 dager til 23 måneder (7 pasienter), 2 til 11 år (96 pasienter) og 12 til 16 år (47 pasienter), som gjennomgikk elektiv kirurgi. Det fremkom ingen sikkerhetsproblemer i noen av behandlingsgruppene. Andel pasienter uten kvalme 0–72 timer postoperativt var tilsvarende etter palonosetron 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (88 % vs 84 %).

Den andre pediatrike studien var en multisenter, dobbeltblindet, dobbel-dummy, randomisert, parallellgruppe, aktiv kontroll, enkeltdosestudie for å vise at behandlingen ikke var dårligere ved sammenligning av i.v. palonosetron (1 µg/kg, maks. 0,075 mg) med i.v. ondansetron. Totalt 670 pediatrike kirurgpasienter i alderen 30 dager til 16,9 år deltok. Det primære effektendepunktet komplett respons (CR: ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin) de første 24 timene postoperativt ble oppnådd hos 78,2 % av pasientene i palonosetrongruppen og 82,7 % i ondansetrongruppen. Gitt den forhåndsdefinerte marginen for ikke å være dårligere på -10 %, var stratumjustert Mantel-Haenszel statistisk konfidensintervall for ikke å være dårligere med hensyn til forskjell i det primære endepunktet komplett respons (CR) [-10,5, 1,7 %], og det ble derfor ikke vist at behandlingen ikke var dårligere. Det fremkom ingen nye sikkerhetsproblemer i noen av behandlingsgruppene.

Se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon etterfølges et innledende fall i plasmakonsentrasjoner av en langsom eliminering fra kroppen med en gjennomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på ca 40 timer. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) er vanligvis doseproporsjonal i doseområdet 0,3–90 µg/kg hos friske forsøkspersoner og hos kreftpasienter.

Etter intravenøs administrasjon av palonosetron 0,25 mg en gang daglig annenhver dag, totalt 3 doser, hos 11 pasienter med testikkelkreft, var gjennomsnittlig (\pm SD) økning i plasmakonsentrasjon fra dag 1 til dag 5 42 ± 34 %. Etter intravenøs administrasjon av palonosetron 0,25 mg en gang daglig i 3 dager hos 12 friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (\pm SD) økning i plasmakonsentrasjon av palonosetron fra dag 1 til dag 3 110 ± 45 %.

Farmakokinetikksimuleringer indikerer at total eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved 0,25 mg intravenøs palonosetron gitt en gang daglig 3 påfølgende dager, tilsvarte en intravenøs enkeltdose på 0,75 mg, selv om C_{max} for enkeltdosen på 0,75 mg var høyere.

Distribusjon

Palonosetron i anbefalt dose distribueres utstrakt i kroppen med et distribusjonsvolum på ca 6,9 til 7,9 l/kg. Ca 62 % av palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Palonosetron elimineres via to veier, ca 40 % elimineres via nyrene og ca 50 % metaboliseres til to primære metabolitter, som har mindre enn 1 % av palonosetrons 5HT₃-reseptorantagonisteffekt. In vitro metabolismestudier har vist at CYP2D6, og i mindre grad CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymene, er involvert i palonosetrons metabolisme. Kliniske farmakokinetikkparametre er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos dårlige og uttalte metabolisører av CYP2D6-substrater. Palonosetron hemmer eller induserer ikke cytokrom P450-isoenzymene i klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Etter en enkel intravenøs dose på 10 mikrogram/kg [¹⁴C]-palonosetron ble ca 80 % av dosen gjenfunnet i urin innen 144 timer, hvorav palonosetron representerte ca 40 % av gitt dose, som uendret virkestoff. Etter en enkel intravenøs bolusadministrasjon hos friske forsøkspersoner var totalclearance av palonosetron 173 ± 73 ml/min og nyreclearance var 53 ± 29 ml/min. Lav totalclearance og stort distribusjonsvolum ga en terminal elimineringshalveringstid i plasma på ca 40 timer. Ti prosent av pasientene hadde en gjennomsnittlig terminal elimineringshalveringstid på over 100 timer.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre personer

Alder påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Kjønn

Kjønn påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig basert på kjønn.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkdata for enkeltdose i.v. Aloxi ble hentet fra en undergruppe av pediatrike kreftpasienter (n=280) som fikk 10 µg/kg eller 20 µg/kg. Når dosen ble økt fra 10 µg/kg til 20 µg/kg, ble det observert en doseproporsjonal økning i gjennomsnittlig AUC. Etter en enkeltdose intravenøs infusjon med Aloxi 20 µg/kg, varierte maksimal plasmakonsentrasjon (C_T) rapportert på slutten av 15 minutters infusjon svært mye i alle aldersgrupper, med tendens til å være lavere hos pasienter < 6 år enn hos eldre pediatrike pasienter. Median halveringstid var 29,5 timer i aldersgruppene samlet og varierte fra ca. 20 til 30 timer på tvers av aldersgruppene etter administrasjon av 20 µg/kg.

Totalclearance (l/time/kg) hos 12 til 17 år gamle pasienter var tilsvarende som hos friske voksne. Det er ingen tilsynelatende forskjell i distribusjonsvolum uttrykt som l/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiske parametre hos pediatrike kreftpasienter etter intravenøs infusjon av Aloxi 20 µg/kg over 15 minutter og hos voksne kreftpasienter som fikk 3 og 10 µg/kg palonosetron doser som intravenøs bolus.

	Pediatrike kreftpasienter ^a				Voksne kreftpasienter ^b	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , timer·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , timer	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/time/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)
Distribusjonsvolum ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a PK-parametre uttrykt som geometrisk gjennomsnitt (CV) unntatt for T_{1/2} som er median.

^b PK-parametre uttrykt som aritmetisk gjennomsnitt (SD)

^c Clearance og distribusjonsvolum hos pediatrike pasienter ble beregnet vektjustert og samlet for dosegruppene 10 µg/kg og 20 µg/kg. Hos voksne er forskjellige dosenivåer angitt i kolonnetittelen.

^d V_{ss} er angitt for pediatrike kreftpasienter, mens V_z er angitt for voksne kreftpasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikkparametre signifikant. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserer nyreclearance, men totalclearance hos disse pasientene er tilsvarende som hos friske forsøkspersoner. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det finnes ikke farmakokinetikkdata for hemodialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske forsøkspersoner. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ikke-kliniske studier indikerer at palonosetron, kun i svært høye konsentrasjoner, kan blokkere ionekanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialer.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det finnes kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placentas (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose ga minst 30 ganger human klinisk eksponering) gitt daglig i to år ga økt forekomst av leversvulster, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudsvulster hos rotter men ikke hos mus. De underliggende mekanismene er ikke helt klarlagt, men på grunn av de høye dosene gitt og fordi Aloxi er tiltenkt enkeltdosering hos mennesker, anses ikke disse funnene relevante for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Dinatriumedetat
Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 år.
Etter åpning av hetteglasset skal det brukes omgående og ubrukt oppløsning kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass hetteglass med silikonert klorbutylgummipropp og aluminiumshette.
Tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass inneholdende 5 ml oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/306/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2005
Dato for siste fornyelse: 23. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aloxi 500 mikrogram kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er):

Hver kapsel inneholder 7 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Lys beige, opake, runde til ovale, myke gelatinkapsler, fylt med en klar, gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aloxi er indisert til voksne ved forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aloxi bør kun brukes før det gis kjemoterapi.

Dosering

Voksne

500 mikrogram palonosetron gitt oralt ca. 1 time før oppstart av kjemoterapi.

Eldre populasjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Aloxi hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ikke data for pasienter med terminal nyresykdom som er i hemodialyse.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Aloxi kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da palonosetron kan øke passasjetiden i tykktarmen, bør pasienter med forstoppelse eller tegn på subakutt tarmobstruksjon i anamnesen overvåkes etter administrasjon. To tilfeller av forstoppelse med fekal retensjon som krever sykehusinnleggelse er rapportert i forbindelse med palonosetron 750 mikrogram.

Palonosetron induerte ikke klinisk relevant forlengelse av korrigeret QT (QTc)-intervall ved noen av de testede dosenivåene. En spesifikk, grundig QT/QTc-studie ble utført med friske forsøkspersoner for avgjørende data som bekreftet palonosetrons effekt på QT/QTc (se pkt. 5.1).

Som med andre 5-HT₃-antagonister bør det imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av palonosetron hos pasienter som har eller som trolig vil utvikle forlenget QT-intervall. Disse tilstandene omfatter pasienter med egen eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmier, ledningsforstyrrelser og pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som gir QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før bruk av 5-HT₃-antagonister.

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer)). Egnert observasjon av pasienter for serotonergt syndrom-liknende symptomer anbefales.

Aloxi bør ikke brukes til forebygging eller behandling av kvalme og oppkast i dagene etter kjemoterapi, hvis ikke det er forbundet med annen bruk av kjemoterapi.

Aloxi inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet. Aloxi-kapsler kan også inneholde spor av lecithin fra soya. Pasienter med kjent overfølsomhet overfor peanøtter eller soya bør derfor observeres nøye for tegn på en allergisk reaksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med et lite bidrag fra CYP3A4 og CYP1A2 isoenzymer. Ut fra in vitro-studier hemmer eller inducerer ikke palonosetron cytokrom P450-isoenzym i klinisk relevante konsentrasjoner.

Kjemoterapeutika

I prekliniske studier hemmet ikke palonosetron antitumoreffekt av fem testede kjemoterapeutika (cisplatin, cyklofosamid, cytarabin, doksorubicin og mitomycin C).

Metoklopramid

I en klinisk studie ble det ikke vist signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom en enkel intravenøs dose palonosetron og "steady state"-konsentrasjon av oral metoklopramid, som er en CYP2D6-hemmer.

CYP2D6-indusere og -hemmere

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det vist at det ikke var signifikant effekt på clearance av palonosetron gitt samtidig med CYP2D6-indusere (deksametason og rifampicin) og -hemmere (inkludert amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin og terbinafin).

Kortikosteroider

Palonosetron er gitt sammen med kortikosteroider uten bivirkninger.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIs og SNRIs)

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister alene og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIs og SNRIs).

Andre legemidler

Palonosetron er gitt sammen med analgetika, antiemetika, spasmolytika og antikolinergika uten bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For palonosetron foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det finnes kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placenta (se pkt. 5.3). Det finnes ikke erfaring med palonosetron ved graviditet hos mennesker, så palonosetron skal ikke brukes av gravide kvinner hvis ikke legen anser det som nødvendig.

Amming

Da det ikke finnes data vedrørende palonosetronutskillelse i morsmelk, skal amming opphøre under behandling.

Fertilitet

Det finnes ikke data vedrørende palonosetrons effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da palonosetron kan gi svimmelhet, søvnighet eller tretthet, bør pasienter advares ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med en dose på 500 mikrogram (totalt 161 pasienter) var den vanligst observerte bivirkningen, som muligens kan være relatert til Aloxi, hodepine (3,7 %).

I de kliniske studiene ble følgende bivirkninger observert. Disse er muligens eller sannsynligvis relatert til Aloxi, og ble klassifisert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Øyesykdommer		Øyehevelse
Hjertesykdommer		Atrioventrikulærblokk av første grad, atrioventrikulærblokk av andre grad
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse, kvalme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Undersøkelser		Økt bilirubinnivå i blodet

Etter lansering har det forekommet svært sjeldne tilfeller (<1/10 000) av overfølsomhetsreaksjoner med palonosetron injeksjonsvæske, oppløsning til intravenøs bruk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Doser inntil 6 mg er brukt i kliniske studier. Høyeste dosegruppe viste tilsvarende insidens av bivirkninger sammenlignet med de andre dosegruppene, og det ble ikke observert doseresponseeffekter. Om det usannsynlige skjer at det oppstår overdosering med Aloxi, bør dette behandles symptomatisk. Dialysestudier er ikke gjort, men på grunn av det store distribusjonsvolumet er det lite sannsynlig at dialyse er en effektiv behandling for overdosering med Aloxi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, Serotonin (5HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA05

Palonosetron er en selektiv høyaffinitets reseptorantagonist på 5HT₃-reseptoren.

I en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med aktiv kontroll skulle 635 pasienter få moderat emetogen kreftkjemoterapi. En enkeltdose på 250, 500 eller 750 mikrogram orale palonosetronkapsler gitt én time før moderat emetogen kjemoterapi ble sammenlignet med en enkeltdose på 250 mikrogram intravenøs Aloxi gitt 30 minutter før kjemoterapi. Pasientene ble randomisert til deksametason eller placebo i tillegg til tildelt behandling. De fleste pasientene i studien var kvinner (73 %), hvite (69 %) og hadde ikke tidligere fått kjemoterapi (59 %). Antiemetisk effekt ble observert ved 0–24 timer, 24–120 timer og 0–120 timer. Effekt ble basert på funn av at oral palonosetron ikke var dårligere enn godkjent intravenøs formulering. Kravet til ikke å være dårligere ble oppfylt hvis nedre grense av tosidig

98,3 % konfidensintervall for forskjell i komplett responsgrad for oral palonosetron minus godkjent intravenøs formulering var høyere enn -15 %. Marginen for ikke å være dårligere var 15 %.

Som vist i tabell 1 var orale 500 mikrogram Aloxii-kapsler ikke dårligere enn aktivt sammenligningspreparat i periodene 0 til 24 timer og 0 til 120 timer, men det kunne ikke vises at de ikke var dårligere i perioden 24 til 120 timer.

Selv om det ikke er vist sammenlignbar effekt av palonosetron ved gjentatte kurer i kontrollerte kliniske studier, ble 217 pasienter inkludert i en åpen, multisenter, sikkerhetsstudie og behandlet med palonosetronkapsler 750 mikrogram ved inntil 4 kurer med kjemoterapi, totalt 654 kjemoterapikurer. Ca. 74 % av pasientene fikk også en enkeltdose oral eller intravenøs deksametason 30 minutter før kjemoterapi. Fullt respons ble ikke formelt vurdert ved gjentatte kurer, men generelt var antiemetisk effekt i perioden 0–24 timer lik ved påfølgende gjentatte kurer, og totalt sett ble sikkerheten opprettholdt ved samtlige kurer.

Tabell 1: Andel av pasienter^a som responderte etter behandlingsgruppe og fase

	Aloxi oral 500 mikrogram (n= 160)	Aloxi intravenøs 250 mikrogram (n= 162)	Delta	
	%	%	%	
Komplett respons (ingen kvalme og ingen nødmedisin)			98,3 % CI^b	
0–24 timer	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24–120 timer	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0–120 timer	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Komplett kontroll (komplett respons og ikke mer enn lett kvalme)			p-verdi^c	
0–24 timer	74,4	68,5	5,9	NS
24–120 timer	56,3	62,3	-6,0	NS
0–120 timer	52,5	56,2	-3,7	NS
Ingen kvalme (Likert-skala)			p-verdi^c	
0–24 timer	58,8	57,4	1,4	NS
24–120 timer	49,4	47,5	1,9	NS
0–120 timer	45,6	42,6	3,0	NS

^a "Intent-to-treat" kohort

^b Studien var designet for å vise at behandlingen ikke var dårligere. En nedre grense over -15 % viser at Aloxii oral ikke er dårligere enn sammenligningspreparatet Aloxii intravenøs.

^c Chi-kvadrattest. Signifikansnivå alfa 0,0167 (justert for multiple sammenligninger).

I prekliniske studier har palonosetron evne til å blokkere ionekanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og til å forlenge aksjonspotensialer.

Palonosetrons effekt på QTc-intervall ble vurdert i en dobbeltblind, randomisert, parallell, placebo- og positiv (moksifloksacin) kontrollstudie med voksne menn og kvinner. Hensikten var å vurdere EKG-effekter av iv administrert palonosetron i enkeltdoser på 0,25, 0,75 eller 2,25 mg hos 221 friske forsøkspersoner. Studien viste ingen effekt på QT/QTc-intervallets lengde eller andre EKG-intervall ved doser inntil 2,25 mg. Det ble ikke vist klinisk signifikante endringer i puls, atrioventrikulær (AV) overledning eller hjerterepolarisering.

Pediatrik populasjon

Forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV):

Sikkerhet og effekt av palonosetron i.v. i enkeltdoser på 3 µg/kg og 10 µg/kg ble undersøkt i den første kliniske studien med 72 pasienter i aldersgruppene >28 dager til 23 måneder (12 pasienter), 2 til 11 år (31 pasienter) og 12 til 17 år (29 pasienter), som fikk høy eller moderat emetogen kjemoterapi. Det fremkom ingen sikkerhetsproblemer ved noen av dosenivåene. Den primære effektvariablen var andel pasienter med komplett respons (CR, definert som ingen kvalmeepisoder og ingen nødmedisin) de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapiadministrasjon. Effekt etter palonosetron 10 µg/kg sammenlignet med palonosetron 3 µg/kg var henholdsvis 54,1 % og 37,1 %.

Effekt av Aloxi ved forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast hos pediatriske kreftpasienter ble vist i en annen avgjørende studie som skulle vise at behandlingen ikke var dårligere ved sammenligning av en enkel intravenøs infusjon av palonosetron med et i.v. ondansetronregime. Totalt 493 pediatriske pasienter, i alderen 64 dager til 16,9 år, som fikk moderat (69,2 %) eller høy emetogen kjemoterapi (30,8 %), ble behandlet med palonosetron 10 µg/kg (maksimalt 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maksimalt 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maksimal totaldose 32 mg) 30 minutter før oppstart av emetogen kjemoterapi i syklus 1. De fleste pasientene i alle behandlingsgrupper hadde tidligere fått kjemoterapi (78,5 %). Emetogen kjemoterapi som ble gitt omfattet doksorubicin, cyklofosamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin og daunorubicin. Adjuvante kortikosteroider, inkludert deksametason, ble gitt sammen med kjemoterapi hos 55 % av pasientene. Primært effektendepunkt var komplett respons i akutfasen av første kjemoterapisyklus, definert som ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin de første 24 timene etter oppstart av kjemoterapi. Effekt ble basert på funn av at intravenøs palonosetron ikke var dårligere enn intravenøs ondansetron. Kravet til ikke å være dårligere ble oppfylt hvis nedre grense av 97,5 % konfidensintervall for forskjell i komplett responsgrad for intravenøs palonosetron minus intravenøs ondansetron var høyere enn -15 %. I gruppene med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg og ondansetron var andelen av pasienter med CR_{0-24t} 54,2 %, 59,4 % og 58,6 %. Da 97,5 % konfidensintervall (stratumjustert Mantel-Haenszel-test) for forskjell i CR_{0-24t} mellom palonosetron 20 µg/kg og ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], var 20 µg/kg palonosetrondose ikke dårligere enn ondansetron.

Selv om denne studien viste at pediatriske pasienter trenger en høyere palonosetrondose enn voksne for å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og oppkast, samsvarer sikkerhetsprofilen med den etablerte profilen hos voksne (se pkt. 4.8). Farmakokinetiske opplysninger er gitt i punkt 5.2.

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast (PONV):

To pediatriske studier ble gjennomført. Sikkerhet og effekt av palonosetron i.v. i enkeltdoser på 1 µg/kg og 3 µg/kg ble sammenlignet i den første kliniske studien med 150 pasienter i aldersgruppene >28 dager til 23 måneder (7 pasienter), 2 til 11 år (96 pasienter) og 12 til 16 år (47 pasienter), som gjennomgikk elektiv kirurgi. Det fremkom ingen sikkerhetsproblemer i noen av behandlingsgruppene. Andel pasienter uten kvalme 0–72 timer postoperativt var tilsvarende etter palonosetron 1 µg/kg og 3 µg/kg (88 % vs 84 %).

Den andre pediatriske studien var en multisenter, dobbeltblindet, dobbel-dummy, randomisert, parallellgruppe, aktiv kontroll, enkeltdosestudie for å vise at behandlingen ikke var dårligere ved sammenligning av i.v. palonosetron (1 µg/kg, maks. 0,075 mg) med i.v. ondansetron. Totalt 670 pediatriske kirurgipasienter i alderen 30 dager til 16,9 år deltok. Det primære effektendepunktet komplett respons (CR: ingen oppkast, ingen brekninger og ingen nødmedisin) de første 24 timene postoperativt ble oppnådd hos 78,2 % av pasientene i palonosetrongruppen og 82,7 % i ondansetrongruppen. Gitt den forhåndsdefinerte marginen for ikke å være dårligere på -10 %, var stratumjustert Mantel-Haenszel statistisk konfidensintervall for ikke å være dårligere med hensyn til forskjell i det primære endepunktet komplett respons (CR) [-10,5, 1,7 %], og det ble derfor ikke vist at behandlingen ikke var dårligere. Det fremkom ingen nye sikkerhetsproblemer i noen av behandlingsgruppene.

Se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon ble palonosetron godt absorbert, med en absolutt biotilgjengelighet på 97 %. Etter orale enkeltdoser og bruk av bufret oppløsning var palonosetrons gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjon-tidskurven (AUC_{0-∞}) doseproporsjonale i doseområdet 3,0 til 80 µg/kg hos friske forsøkspersoner.

Hos 36 friske forsøkspersoner som fikk orale enkeltdoser av 500 mikrogramms palonosetronkapsler var maksimal plasmakonsentrasjon av palonosetron (C_{\max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (gjennomsnitt \pm SD) og tid til maksimal konsentrasjon (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ timer. Hos kvinner (n=18) var gjennomsnittlig AUC 35 % høyere og gjennomsnittlig C_{\max} 26 % høyere enn hos menn (n=18).

Hos 12 kreftpasienter som fikk en oral enkeltdose av 500 mikrogramms palonosetronkapsler én time før kjemoterapi, var C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og and T_{\max} var $5,1 \pm 5,9$ timer. AUC var 30 % høyere hos kreftpasienter enn hos friske forsøkspersoner.

Et fettrikt måltid påvirket ikke C_{\max} og AUC for oral palonosetron. Aloxi-kapsler kan derfor tas uavhengig av måltider.

Distribusjon

Palonosetron i anbefalt dose distribueres utstrakt i kroppen med et distribusjonsvolum på ca. 6,9 til 7,9 l/kg. Ca. 62 % av palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Palonosetron elimineres via to veier, ca. 40 % elimineres via nyrene og ca. 50 % metaboliseres til to primære metabolitter, som har mindre enn 1 % av palonosetrons 5HT₃-reseptorantagonisteffekt. In vitro metabolismestudier har vist at CYP2D6, og i mindre grad CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymer, er involvert i palonosetrons metabolisme. Kliniske farmakokinetikkparametre er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos dårlige og uttalte metabolisører av CYP2D6-substrater. Palonosetron hemmer eller induserer ikke cytokrom P450-isoenzymer i klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Etter administrasjon av en 750 mikrogramms oral enkeltdose av [¹⁴C]-palonosetron til seks friske forsøkspersoner, ble 85 % til 93 % av total radioaktivitet utskilt i urin og 5 % til 8 % ble utskilt i fæces. Mengden av uendret palonosetron utskilt i urin representerer ca. 40 % av den gitte dosen. Hos friske forsøkspersoner som fikk 500 mikrogramms palonosetronkapsler, var palonosetrons terminale eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) 37 ± 12 timer (gjennomsnitt \pm SD), og hos kreftpasienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timer. Etter en enkeltdose på ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var totalclearance av palonosetron hos friske forsøkspersoner 160 ± 35 ml/time/kg (gjennomsnitt \pm SD) og nyreclearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/time/kg.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre personer

Alder påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Kjønn

Kjønn påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig basert på kjønn.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkdata for enkeltdose i.v. Aloxi ble hentet fra en undergruppe av pediatrike kreftpasienter (n=280) som fikk 10 µg/kg eller 20 µg/kg. Når dosen ble økt fra 10 µg/kg til 20 µg/kg, ble det observert en doseproporsjonal økning i gjennomsnittlig AUC. Etter en enkeltdose intravenøs infusjon med Aloxi 20 µg/kg, varierte maksimal plasmakonsentrasjon (C_T) rapportert på slutten av 15 minutters infusjon svært mye i alle aldersgrupper, med tendens til å være lavere hos pasienter < 6 år enn hos eldre pediatrike pasienter. Median halveringstid var 29,5 timer i aldersgruppene samlet og varierte fra ca. 20 til 30 timer på tvers av aldersgruppene etter administrasjon av 20 µg/kg.

Totalclearance (l/time/kg) hos 12 til 17 år gamle pasienter var tilsvarende som hos friske voksne. Det er ingen tilsynelatende forskjell i distribusjonsvolum uttrykt som l/kg.

Tabell 2: Farmakokinetiske parametre hos pediatrike kreftpasienter etter intravenøs infusjon av Aloxi 20 µg/kg over 15 minutter og hos voksne kreftpasienter som fikk 3 og 10 µg/kg palonosetron doser som intravenøs bolus.

	Pediatrike kreftpasienter ^a				Voksne kreftpasienter ^b	
	<2 år	2 til <6 år	6 til <12 år	12 til <17 år	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , timer·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , timer	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/time/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)
Distribusjonsvolum ^{c, d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a PK-parametre uttrykt som geometrisk gjennomsnitt (CV) unntatt for T_{1/2} som er median.

^b PK-parametre uttrykt som aritmetisk gjennomsnitt (SD)

^c Clearance og distribusjonsvolum hos pediatrike pasienter ble beregnet vektjustert og samlet for dosegruppene 10 µg/kg og 20 µg/kg. Hos voksne er forskjellige dosenivåer angitt i kolonnetittelen.

^d Vss er angitt for pediatrike kreftpasienter, mens Vz er angitt for voksne kreftpasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetikkparametre signifikant. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserer nyreclearance, men totalclearance hos disse pasientene er tilsvarende som hos friske forsøkspersoner. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det finnes ikke farmakokinetikkdata for hemodialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske forsøkspersoner. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Prekliniske studier indikerer at palonosetron, kun i svært høye konsentrasjoner, kan blokkere ionekanaler involvert i ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialer.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det finnes kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende overgang i placent (se pkt. 4.6).

Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose ga minst 30 ganger human klinisk eksponering) gitt daglig i to år ga økt forekomst av levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudtumorer hos rotter men ikke hos mus.

De underliggende mekanismene er ikke helt klarlagt, men på grunn av de høye anvendte dosene og fordi Aloxi er tiltenkt enkeltdosering hos mennesker, anses ikke disse funnene som relevante for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Glyserolmonokaprylkaprat (type I)
Polyglyserololeat
Glyserol
Renset vann
Butylhydroksyanisol

Kapselskall:

Gelatin
Sorbitol
Glyserol
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid/aluminium/PVC-blisterfolie inneholdende én eller fem myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2005

Dato for siste fornyelse: 23. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Aloxi injeksjonsvæske, oppløsning: Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

Aloxi kapsler, myke: Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aloxi 250 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Palonosetron (som hydroklorid)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 50 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).
Hvert hetteglass på 5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 x 5 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning skal kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/306/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Aloxi 250 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Palonosetron
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aloxi 500 mikrogram kapsler, myke
Palonosetron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 kapsel, myk
5 kapsler, myke

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aloxi 500 mikrogram

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aloxi 500 mikrogram kapsler, myke
Palonosetron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aloxi 250 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning palonosetron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aloxi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Aloxi
3. Hvordan du blir gitt Aloxi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aloxi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aloxi er og hva det brukes mot

Aloxi inneholder virkestoffet palonosetron. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles serotonin (5HT₃)-antagonister.

Aloxi brukes hos voksne, ungdom og barn eldre enn én måned for å bidra til å hindre at du blir kvalm eller kaster opp når du får en behandling mot kreft som kalles cellegift.

Det virker ved å blokkere virkningen av en substans som kalles serotonin, som kan medføre at du blir kvalm eller kaster opp.

2. Hva du må vite før du blir gitt Aloxi

Bruk ikke Aloxi dersom:

- du er allergisk overfor palonosetron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du kommer ikke til å bli gitt Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt Aloxi dersom:

- du har en blokkert tarm eller tidligere har hatt gjentatt forstoppelse
- du har hatt hjerteproblemer eller noen i familien har hatt hjerteproblemer, slik som endringer i hjerteslagene (QT-forlengelse)
- du har en ubalanse i visse mineraler i blodet som ikke har blitt behandlet, som kalium og magnesium.

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Andre legemidler og Aloxi

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Rådfør deg særlig dersom du bruker følgende legemidler:

Legemidler mot depresjon eller angst

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker legemidler mot depresjon eller angst, inkludert:

- legemidler kalt SSRIer (selektive serotoninreopptakshemmere), slik som fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram
- legemidler kalt SNRIer (serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere), slik som venlafaksin, duloksetin (kan medføre utvikling av serotonin syndrom, og skal brukes med forsiktighet).

Legemidler som kan påvirke hjerterytmen

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker legemidler som kan påvirke hjerterytmen, dette fordi de kan gi hjerterytme problemer dersom de tas sammen med Aloxi. Dette omfatter:

- legemidler mot hjerte problemer, slik som amiodaron, nikardipin, kinidin
- legemidler mot infeksjoner, slik som moksifloksacin, erytromycin
- legemidler mot alvorlige sinnslidelser, slik som haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin
- et legemiddel mot kvalme og oppkast, som kalles domperidon.

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker). Dette fordi disse legemidlene kan gi hjerterytme problemer dersom de tas sammen med Aloxi.

Graviditet

Dersom du er gravid eller tror du kan være gravid, vil ikke legen gi deg Aloxi hvis ikke det er helt nødvendig. Dette fordi vi ikke vet om Aloxi kan skade barnet.

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid eller tror du kan være det.

Amming

Det er ikke kjent om Aloxi gjenfinnes i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller trett etter å ha fått dette legemidlet. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis dette skjer.

Aloxi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du blir gitt Aloxi

Aloxi blir vanligvis gitt av en lege eller en sykepleier.

- Du vil bli gitt legemidlet ca. 30 minutter før oppstart av cellegiftbehandling.

Voksne

- Den anbefalte dosen av Aloxi er 250 mikrogram.
- Det blir gitt som en injeksjon i en vene.

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år)

- Legen finner den riktige dosen ut fra kroppsvekt.

- Maksimaldosen er 1500 mikrogram.
- Aloxi gis som et drypp (en langsom infusjon i en vene).

Det er ikke anbefalt at du blir gitt Aloxi i dagene etter cellegift hvis ikke du skal få en cellegiftkur til.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- allergisk reaksjon – tegn kan omfatte hevelse i lepper, ansikt, tunge eller svelg, pustevansker eller kollaps, kløende, klumpete utslett (elveblest). Dette er svært sjeldent: kan ramme inntil 1 av 10 000 personer.

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger

Informér legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Voksne

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- hodepine, svimmelhet
- forstoppelse, diaré.

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- endret farge på blodårer og at blodårer blir større
- føle seg gladere enn vanlig eller angstfølelse
- søvnighet eller søvnvansker
- nedsatt eller manglende appetitt
- svakhet, tretthet, feber eller influensaliknende symptomer
- nummen, sviende, prikkende eller kriblende følelse i huden
- kløende hudutslett
- svekket syn eller øyeirritasjon
- reisesyke
- øresus
- hikke, luftplager (tarmluft), munntørrhet eller fordøyelsesbesvær
- buk(mage)smerter
- vannlatingsvansker
- leddsmerter.

Informér legen dersom du merker noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Mindre vanlige bivirkninger påvist i prøver: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- høyt eller lavt blodtrykk
- unormal puls eller manglende blodforsyning til hjertet
- unormalt høyt eller lavt kaliumnivå i blodet
- høyt blodsukkernivå eller sukker i urinen
- lavt kalsiumnivå i blodet
- høye nivåer av fargestoffet bilirubin i blodet
- høye nivåer av visse leverenzzymer

- EKG (elektrokardiogram)-forandringer (QT-forlengelse).

Svært sjeldne: kan ramme inntil 1 av 10 000 personer

- svie, smerter eller rødhet på injeksjonsstedet

Barn og ungdom

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- hodepine.

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- rykkete kroppsbevegelser
- unormal puls
- hoste og kortpustethet
- neseblødning
- kløende hudutslett eller elveblest
- feber
- smerter på infusjonsstedet.

Informér legen dersom du merker noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aloxi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter "EXP/Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kastes.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aloxi

- Virkestoff er palonosetron (som hydroklorid). Hver ml oppløsning inneholder 50 mikrogram palonosetron. Hvert hetteglass på 5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram palonosetron.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, dinatriumedetat, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og saltsyre.

Hvordan Aloxi ser ut og innholdet i pakningen

Aloxi injeksjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs oppløsning og leveres i en pakke med ett hetteglass av type I glass med silikonert klorbutylgummipropp og aluminiumshette, som inneholder 5 ml oppløsning. Hvert hetteglass inneholder én dose.

Tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass inneholdende 5 ml oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Aloxi 500 mikrogram kapsler, myke palonosetron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aloxi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aloxi
3. Hvordan du bruker Aloxi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aloxi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aloxi er og hva det brukes mot

Aloxi inneholder virkestoffet palonosetron. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles serotonin (5HT₃)-antagonister.

Aloxi brukes hos voksne for å bidra til å hindre at du blir kvalm eller kaster opp når du får en behandling mot kreft som kalles cellegift.

Det virker ved å blokkere virkningen av en substans som kalles serotonin, som kan medføre at du blir kvalm eller kaster opp.

2. Hva du må vite før du bruker Aloxi

Bruk ikke Aloxi dersom:

- du er allergisk overfor palonosetron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Aloxi dersom:

- du har en blokkert tarm eller tidligere har hatt gjentatt forstoppelse
- du har hatt hjerteproblemer eller noen i familien har hatt hjerteproblemer, slik som endringer i hjerteslagene (QT-forlengelse)
- du har en ubalanse i visse mineraler i blodet som ikke har blitt behandlet, som kalium og magnesium.

Barn

Gi ikke dette legemidlet til barn.

Andre legemidler og Aloxi

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler Rådfør deg særlig dersom du bruker følgende legemidler:

Legemidler mot depresjon eller angst

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker legemidler mot depresjon eller angst, inkludert:

- legemidler kalt SSRIer (selektive serotoninreopptakshemmere), slik som fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopramlegemidler kalt SNRIer (serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere), slik som venlafaksin, duloksetin (kan medføre utvikling av serotonin syndrom, og skal brukes med forsiktighet).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Legemidler som kan påvirke hjerterytmen

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker legemidler som kan påvirke hjerterytmen, dette fordi de kan gi hjerterytme problemer dersom de tas sammen med Aloxi. Dette omfatter:

- legemidler mot hjerteproblemer, slik som amiodaron, nikardipin, kinidin
- legemidler mot infeksjoner, slik som moksifloksacin, erytromycin
- legemidler mot alvorlige sinnslidelser, slik som haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin
- et legemiddel mot kvalme og oppkast, som kalles domperidon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Aloxi dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker). Dette fordi disse legemidlene kan gi hjerterytme problemer dersom de tas sammen med Aloxi.

Graviditet

Dersom du er gravid eller tror du kan være gravid, vil ikke legen bruke Aloxi hvis ikke det er helt nødvendig. Dette fordi vi ikke vet om Aloxi kan skade barnet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror du kan være det.

Amming

Det er ikke kjent om Aloxi gjenfinnes i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller trett etter å ha tatt dette legemidlet. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis dette skjer.

Aloxi inneholder sorbitol og kan inneholde spor av soya

Dette legemidlet inneholder 7 mg sorbitol (en sukertype) i hver kapsel. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukertyper, må du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

Aloxi kan inneholde spor av lecithin som kommer fra soya. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya må du ikke bruke dette legemidlet. Oppsøk lege omgående hvis du får tegn på en allergisk reaksjon. Tegn kan være elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelse i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg, og noen ganger blodtrykksfall.

3. Hvordan du bruker Aloxi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er én kapsel (500 mikrogram).
- Du skal vanligvis ta kapslene ca. 60 minutter før oppstart av cellegiftbehandlingen.
- Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Det er ikke anbefalt å ta Aloxi i dagene etter cellegift hvis ikke du skal få en cellegiftkur til.

Dersom du tar for mye av Aloxi

Informér legen din umiddelbart dersom du tror du har tatt for mye.

Dersom du har glemt å ta Aloxi

Det er lite sannsynlig at du kommer til å glemme å ta dette legemidlet, men informér legen din umiddelbart dersom du likevel tror du har glemt å ta dosen din.

Dersom du avbryter behandling med Aloxi

Avbryt ikke behandling med dette legemidlet uten å rådføre deg med legen din. Hvis du velger å ikke ta Aloxi (eller andre tilsvarende legemidler), er det sannsynlig at cellegiftbehandlingen vil medføre kvalme og oppkast.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- allergisk reaksjon – tegn kan omfatte hevelse i lepper, ansikt, tunge eller svelg, pustevansker eller kollaps, kløende, klumpete utslett (elveblest). Dette er svært sjeldent: kan ramme inntil 1 av 10 000 personer.

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger

Informér legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- hodepine.

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- søvnvansker
- kortpustethet
- øyehevelse
- unormale elektriske impulser i hjertet
- forstoppelse
- kvalme
- høye nivåer av fargestoffet bilirubin (en markør for leverproblemer) i blodet
- muskelsmerter.

Informér legen dersom du merker noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aloxi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP/Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aloxi

- Virkestoff er palonosetron. Hver kapsel inneholder 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er glyserolmonokaprylkaprat (type I), polyglyserololeat, glyserol, renset vann, butylhydroksyanisol, gelatin, sorbitol, glyserol, titandioksid.

Hvordan Aloxi ser ut og innholdet i pakningen

Aloxi 500 mikrogram kapsler, myke er lys beige, opake, runde til ovale myke kapsler, fylt med en klar, gulaktig oppløsning. De leveres i polyamid/aluminium/PVC-blisterpakninger inneholdende én eller fem kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
IRL-Dublin 15
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>