BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aloxi är avsett för vuxna för:
- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer.
- profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

Aloxi är avsett för pediatriska patienter i åldern 1 månad och äldre för:
- profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

<u>Dosering</u>
Vuxna

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

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

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år):
20 mikrogram/kg (den högsta totala dosen ska inte överstiga 1 500 mikrogram) palonosetron ges som en 15 minuters intravenös engångsinfusion som börjar ca 30 minuter innan kemoterapin påbörjas.

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.
Inga data föreligger för patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys.

Administreringssätt
För intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Liksom i fråga om andra $5HT_3$-receptorantagonister skall dock försiktighet iakttas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en $5HT_3$-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid användningen av $5HT_3$-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Kortikosteroider
Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)
Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid samtidig användning av $5HT_3$-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

Fertilitet
Data saknas avseende effekten av palonosetron på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

°Från erfarenhet efter godkännandet för försäljning
*Omfattar sveda, induration, obehagskänsla och smärta.

Pediatrisk population

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

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

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

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

4.9 Överdosering

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

Pediatrisk population

Inga fall av överdosering har rapporterats i pediatriska kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin ($5HT_3$) receptorantagonister. ATC-kod: A04AA05.

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för $5HT_3$-receptorn.
I två randomiserade dubbelblindstudier, med totalt 1 132 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi, vari ingick cisplatin ≤50 mg/m^2, karboplatin, cyklofosfamid ≤1 500 mg/m^2 och

doxorubicin >25 mg/m^2, jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg (halveringstid 4 timmar) eller dolasetron 100 mg (halveringstid 7,3 timmar), som gavs intravenöst på dag 1, utan dexametason.
I en randomised dubbelblindstudie, med totalt 667 patienter som fick högemetogen kemoterapi, vari ingick cisplatin ≥60 mg/m^2, cyklofosfamid >1 500 mg/m^2 och dakarbazin, jämfördes palonosetron 250 mikrogram och 750 mikrogram med ondansetron 32 mg, som gavs intravenöst på dag 1. Dexametason gavs profylaktiskt före kemoterapin hos 67 % av patienterna.

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

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

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

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

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

[a] Intent-to-treat-kohort
[b] Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.
[c] Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid α=0,05.

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

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

[a] Intent-to-treat-kohort
[b] Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.
[c] Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid α=0,05.

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

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

[a] Intent-to-treat-kohort
[b] Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15 % visar non-inferiority mellan Aloxi och jämförelsepreparatet.
[c] Chi-tvåtest. Signifikansnivå vid α=0,05.

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

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

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

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

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

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

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

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter intravenös administrering sker först en initial minskning av plasmakoncentrationerna, som följs av långsam elimination från kroppen med en genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på ungefär 40 timmar. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) och area under koncentrations–tidkurvan (AUC0-∞) är i allmänhet dosproportionell inom dosområdet 0,3-90 mikrogram/kg hos friska försökspersoner och hos cancerpatienter.

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

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

Farmakokinetiska simuleringar tyder på att den totala exponeringen (AUC0-∞) för 0,25 mg intravenöst palonosetron administrerat en gång dagligen 3 dagar i sträck liknade exponeringen för en intravenös engångsdos på 0,75 mg, fastän Cmax var högre för engångsdosen på 0,75 mg.

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

Metabolism
Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av $5HT_3$-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isoenzymer deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metaboliserare av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer i kliniskt relevanta koncentrationer.

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

Farmakokinetik i särskilda populationer

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

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

Pediatrisk population

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

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

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

	Pediatriska cancerpatienter[a]				**Vuxna cancerpatienter[b]**	
	<2 år	**2 till <6 år**	**6 till <12 år**	**12 till <17 år**	**3,0 µg/kg**	**10 µg/kg**
	n=3	**n=5**	**n=7**	**n=10**	**n=6**	**n=5**
$AUC_{0-\infty}$, 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)
$t_{½}$, timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	**n=14**	**n=13**	**n=19**	**n=6**	**n=5**
Clearance [c], l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distributionsvolym [c, d], l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

[a] Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för $T_{½}$ som är medianvärden.
[b] Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)
[c] Clearance och distributionsvolym hos pediatriska patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg /kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.
[d] Vss rapporteras för pediatriska cancerpatienter, medan Vz rapporteras för vuxna cancerpatienter.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Hjälpämne(n):
Varje kapsel innehåller 7 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

Enfärgade, ljust beige, ogenomskinliga, runda till ovala kapslar av mjuk gelatin fyllda med klar gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi.

Dosering

Vuxna

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

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

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

Administreringssätt

För oral användning.
Aloxi kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Liksom i fråga om andra $5HT_3$-receptorantagonister skall dock försiktighet iakttas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en $5HT_3$-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid användningen av $5HT_3$-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Kortikosteroider:
Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)
Det har inkommit rapporter om serotoninsyndrom vid samtidig användning av $5HT_3$-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

Fertilitet
Uppgifter om palonosetrons effekt på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel mot illamående och kräkning, Serotonin ($5HT_3$) receptorantagonister, ATC-kod: A04AA05.

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för $5HT_3$-receptorn.
I en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterprövning med aktiv kontroll deltog 635 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. En engångsdos på 250 mikrogram, 500 mikrogram eller 750 mikrogram orala palonosetronkapslar, som administrerades en timme före måttligt emetogen kemoterapi, jämfördes med en engångsdos på 250 mikrogram intravenöst Aloxi administrerat 30 minuter före kemoterapin. Patienterna randomiserades till antingen dexametason eller placebo förutom sin tilldelade behandling. Majoriteten av patienterna i studien var kvinnor (73 %), vita (69 %) och utan tidigare kemoterapi (59 %). Den antiemetiska aktiviteten observerades under 0–24 timmar, 24–120 timmar och 0–120 timmar.
Ändamålet var att visa att orala doser av palonosetron är minst lika effektiva som den godkända intravenösa formuleringen. Kriterier för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för det dubbelsidiga konfidensintervallet på 98,3 % för skillnaden i fullständig respons på oral palonosetrondos minus godkänd intravenös formulering var större än –15 %. Marginalen för non-inferiority var 15 %.

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

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

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

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

[a] Intent-to-treat-kohort
[b] Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än –15% visar non-inferiority mellan oralt Aloxi och jämförelsepreparatet intravenöst Aloxi.
[c] Chi-tvåtest. Signifikansnivåer vid α=0,0167 (justerat för flera jämförelser).

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

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

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

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

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

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

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

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

palonosetronkoncentration i plasma (C_{max}) och area under koncentrations-tidkurvan (AUC0-∞) dosproportionella inom dosområdet 3,0–80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner, som gavs en engångsdos orala palonosetron-kapslar på 500 mikrogram, var maximal palonosetronkoncentration i plasma (C_{max}) 0,81 ± 0,17 ng/ml (medelvärde ± SD) och tid till maximal koncentration (Tmax) var 5,1 ± 1,7 timmar. Hos kvinnliga försökspersoner (n=18) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig C_{max} var 26 % högre än hos manliga försökspersoner (n=18).
Hos 12 cancerpatienter, som behandlades med en oral engångsdos palonosetronkapslar på 500 mikrogram en timme före kemoterapin, var C_{max} 0,93 ± 0,34 ng/ml och T_{max} var 5,1 ± 5,9 timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner.

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

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

Metabolism
Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av $5HT_3$-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isoenzymer deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metaboliserare av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer i kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering
Efter administrering av en oral engångsdos på 750 mikrogram av [^{14}C]-palonosetron till sex friska försökspersoner, utsöndrades 85 till 93 % av total radioaktivitet i urinen och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Mängden oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde ungefär 40 % av den tillförda dosen. Hos friska försökspersoner som gavs palonosetronkapslar på 500 mikrogram var terminal eliminationshalveringstid (t½) för palonosetron 37 ± 12 timmar (medelvärde ± SD) och hos cancerpatienter var t½ 48 ± 19 timmar. Efter en engångsdos på ungefär 0,75 mg intravenöst palonosetron var totalclearance för palonosetron 160 ± 35 ml/tim/kg (medelvärde ± SD) och njurclearance 66,5 ± 18,2 ml/tim/kg hos friska försökspersoner.

Farmakokinetik i särskilda populationer

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

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

Pediatrisk population

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

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

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

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

	Pediatriska cancerpatienter[a]				**Vuxna cancerpatienter[b]**	
	<2 år	**2 till <6 år**	**6 till <12 år**	**12 till <17 år**	**3,0 µg/kg**	**10 µg/kg**
	n=3	**n=5**	**n=7**	**n=10**	**n=6**	**n=5**
$AUC_{0-\infty}$, 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)
$t_{½}$, timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	**n=14**	**n=13**	**n=19**	**n=6**	**n=5**
Clearance [c], l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distributionsvolym [c, d], l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

[a] Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för $T_{½}$ som är medianvärden.
[b] Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)
[c] Clearance och distributionsvolym hos pediatriska patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg /kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.
[d] Vss rapporteras för pediatriska cancerpatienter, medan Vz rapporteras för vuxna cancerpatienter.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:
Glycerolmonokaprylokaprat (typ I)
Polyglycerololeat
Glycerol
Renat vatten
Butylhydroxianisol

Kapselskal:
Gelatin
Sorbitol
Glycerol
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited

Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Aloxi injektionsvätska, lösning: Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

Aloxi mjuka kapslar: Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- ***Riskhanteringsplan***

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning
Palonosetron (som hydroklorid)

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 x 5 ml injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Eventuell överbliven lösning skall kasseras.

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/306/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning
Palonosetron
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar
Palonosetron

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

Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sorbitol. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 mjuk kapsel
5 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Aloxi 500 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar
Palonosetron

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Helsinn

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aloxi 250 mikrogram injektionsvätska, lösning
palonosetron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Aloxi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Aloxi
3. Hur du får Aloxi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aloxi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aloxi är och vad det används för

Aloxi innehåller den aktiva substansen palonosetron. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”serotonin ($5HT_3$) antagonister”.

Aloxi används till vuxna, ungdomar och barn över en månads ålder för att förhindra illamående och kräkningar vid så kallad kemoterapibehandling (”cellgifter”) mot cancer.

Det verkar genom att blockera aktiviteten av det kemiska ämnet serotonin, som kan göra att du mår illa eller kräks.

2. Vad du behöver veta innan du får Aloxi

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

Du kommer inte att få Aloxi om något av det ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller sjuksköterska om du är osäker, innan du får detta läkemedel.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Aloxi om:
- du har något hinder i tarmen eller tidigare har haft förstoppning upprepade gånger
- du har haft hjärtproblem eller om det finns hjärtproblem i familjen, såsom förändring av hjärtslagen (”förlängt QT-intervall”)
- du har en obalans i vissa mineraler i blodet som inte har behandlats – t.ex. kalium och magnesium.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Aloxi.

Andra läkemedel och Aloxi
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för dem om du tar följande läkemedel:

Läkemedel mot depression eller ångest
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel mot depression eller ångest, till exempel:
- så kallade SSRI-preparat (”selektiva serotoninåterupptagshämmare”) såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram och escitalopram
- så kallade SNRI-preparat (”serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare”) såsom venlafaxin och duloxetin (kan leda till utveckling av serotoninsyndrom och ska användas med försiktighet).

Läkemedel som kan påverka hjärtslagen
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar några andra läkemedel som kan påverka hjärtslagen – du kan få problem med hjärtslagen om du tar dem tillsammans med Aloxi. Dessa är:
- läkemedel mot hjärtproblem, t.ex. amiodaron, nikardipin och kinidin
- läkemedel mot infektioner, t.ex. moxifloxacin och erytromycin
- läkemedel mot svåra psykiska problem, t.ex. haloperidol, klorpromazin, kvetiapin och tioridazin
- ett läkemedel mot illamående och kräkningar kallat domperidon.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar Aloxi – du kan få problem med hjärtslagen om du tar dessa läkemedel tillsammans med Aloxi.

Graviditet
Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid kommer din läkare inte att ge dig Aloxi om det inte är absolut nödvändigt. Orsaken är att man inte vet om Aloxi kan skada barnet.

Rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det.

Amning
Det är inte känt om Aloxi passerar över i bröstmjölk.

Rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får Aloxi om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig yr eller trött efter att ha fått detta läkemedel. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Aloxi innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Aloxi

Aloxi ges som regel av läkare eller sjuksköterska.
- Du får läkemedlet omkring 30 minuter innan kemoterapin påbörjas.

Vuxna
- Rekommenderad dos Aloxi är 250 mikrogram.
- Det ges som injektion i en ven.

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)
- Läkaren beräknar rätt dos baserat på kroppsvikt.
- Den högsta dosen är 1 500 mikrogram.
- Aloxi ges som dropp (en långsam infusion i en ven).

Du bör inte få Aloxi de närmaste dagarna efter en kemoterapibehandling, såvida du inte ska få ytterligare en omgång med kemoterapi.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.
Följande biverkningar kan orsakas av detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar
Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar:
- allergisk reaktion – tecken på detta kan vara svullnad av läppar, ansikte, tunga eller svalg, andningssvårigheter eller kollaps, kliande upphöjda utslag (nässelutslag). Detta är mycket sällsynt: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av biverkningarna som anges ovan.

Övriga biverkningar
Tala om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

Vuxna
Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- huvudvärk, yrsel
- förstoppning, diarré.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- färgförändringar och förstoring av venerna
- du känner dig gladare än vanligt eller mer ångestfylld
- sömnighet eller sömnlöshet
- aptitminskning eller aptitförlust
- svaghet, trötthet, feber eller influensaliknande symtom
- domningar, sveda, stickningar eller myrkrypningar i huden
- hudutslag med klåda
- nedsatt syn eller ögonirritation
- rörelsesjuka
- öronsusningar
- hicka, gaser i tarmen (flatulens), muntorrhet eller matsmältningsbesvär
- magsmärta
- urineringssvårigheter
- ledvärk.

Tala om för läkaren om du får någon av de biverkningar som anges ovan.

Mindre vanliga biverkningar som syns på prover: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- högt eller lågt blodtryck
- onormal hjärtfrekvens eller dåligt blodflöde till hjärtat
- onormalt hög eller låg halt av kalium i blodet
- hög halt av socker i blodet eller socker i urinen
- låg halt av kalcium i blodet
- hög halt av pigmentet bilirubin i blodet
- hög halt av vissa leverenzymer
- onormalt EKG (elektrokardiogram) (QT-förlängning).

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer
- Sveda, smärta eller rodnad vid injektionsstället.

Barn och ungdomar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- huvudvärk.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- yrsel
- ryckiga kroppsrörelser
- onormal hjärtfrekvens
- hosta eller andfåddhet
- näsblod
- kliande hudutslag eller nässelfeber
- feber
- smärta vid infusionsstället.

Tala om för läkaren om du får någon av de biverkningar som anges ovan.

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

5. Hur Aloxi ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Endast för engångsbruk, eventuell överbliven lösning ska kasseras.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

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

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

Finns i förpackningar om 1 injektionsflaska innehållande 5 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart

Dublin 15
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten

Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar
palonosetron

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Aloxi är och vad det används för

Aloxi innehåller den aktiva substansen palonosetron. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”serotonin ($5HT_3$) antagonister”.

Aloxi används till vuxna för att förhindra illamående och kräkningar vid så kallad kemoterapibehandling (”cellgifter”) mot cancer.

Det verkar genom att blockera aktiviteten av det kemiska ämnet serotonin, som kan göra att du mår illa eller kräks.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aloxi

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

Ta inte Aloxi om något av det ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker, innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aloxi om:
- du har något hinder i tarmen eller tidigare har haft förstoppning upprepade gånger
- du har haft hjärtproblem eller om det finns hjärtproblem i familjen, såsom förändring av hjärtslagen (”förlängt QT-intervall”)
- du har en obalans i vissa mineraler i blodet som inte har behandlats – t.ex. kalium och magnesium.

Barn
Ge inte detta läkemedel till barn.

Andra läkemedel och Aloxi
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för dem om du tar följande läkemedel:

Läkemedel mot depression eller ångest
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar några läkemedel mot depression eller ångest, till exempel:
- så kallade SSRI-preparat (”selektiva serotoninåterupptagshämmare”) såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram och escitalopram
- så kallade SNRI-preparat (”serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare”) såsom venlafaxin och duloxetin (kan leda till utveckling av serotoninsyndrom och ska användas med försiktighet).

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aloxi.

Läkemedel som kan påverka hjärtslagen
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar några andra läkemedel som kan påverka hjärtslagen – du kan få problem med hjärtslagen om du tar dem tillsammans med Aloxi. Dessa är:
- läkemedel mot hjärtproblem, t.ex. amiodaron, nikardipin och kinidin
- läkemedel mot infektioner, t.ex. moxifloxacin och erytromycin
- läkemedel mot svåra psykiska problem, t.ex. haloperidol, klorpromazin, kvetiapin och tioridazin
- ett läkemedel mot illamående och kräkningar kallat domperidon.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aloxi – du kan få problem med hjärtslagen om du tar dessa läkemedel tillsammans med Aloxi.

Graviditet
Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid kommer din läkare inte att ge dig Aloxi om det inte är absolut nödvändigt. Orsaken är att man inte vet om Aloxi kan skada barnet.

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

Amning
Det är inte känt om Aloxi passerar över i bröstmjölk.
Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig yr eller trött när du har tagit detta läkemedel. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Aloxi innehåller sorbitol och kan innehålla spår av soja
Detta läkemedel innehåller 7 mg sorbitol (en typ av socker) i varje kapsel. Om du inte tål vissa sockerarter ska du tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Aloxi kan innehålla spår av lecitin som utvinns ur sojabönan. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte ta detta läkemedel. Kontakta genast läkare om du märker något tecken på allergisk reaktion. Tecken kan vara nässelutslag, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad av munhåla, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

3. Hur du tar Aloxi

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

- Rekommenderad dos är en kapsel (500 mikrogram).
- I normala fall tar du kapslarna cirka 60 minuter innan kemoterapibehandlingen börjar.
- Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

Du bör inte ta Aloxi de närmaste dagarna efter en kemoterapibehandling, såvida du inte ska få ytterligare en omgång med kemoterapi.

Om du har tagit för stor mängd av Aloxi
Om du tror att du har tagit för stor mängd av läkemedlet, tala omedelbart om det för läkaren.

Om du har glömt att ta Aloxi
Det är inte sannolikt att du glömmer att ta detta läkemedel, men om du ändå tror att du har glömt att ta din dos ska du omedelbart tala om deta för läkaren.

Om du slutar att ta Aloxi
Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren. Om du bestämmer dig för att inte ta Aloxi (eller annat liknande läkemedel), kommer kemoterapin sannolikt att orsaka illamående eller kräkningar.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan orsakas av detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar
Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar:
- allergisk reaktion – tecken på detta kan vara svullnad av läppar, ansikte, tunga eller svalg, andningssvårigheter eller kollaps, kliande upphöjda utslag (nässelutslag). Detta är mycket sällsynt: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av biverkningarna som anges ovan.

Övriga biverkningar
Tala om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- huvudvärk.

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

Tala om för läkaren om du får någon av biverkningar som anges ovan.

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

5. Hur Aloxi ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är palonosetron. Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är glycerolmonokaprylokaprat (typ I), polyglycerololeat, glycerol, renat vatten, butylhydroxianisol, gelatin, sorbitol och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aloxi 500 mikrogram mjuka kapslar är enfärgade, ljust beige, ogenomskinliga, runda till ovala mjuka kapslar, fyllda med en klar gulaktig lösning. Kapslarna levereras i polyamid/aluminium/PVC-blister innehållande en eller fem kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

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