

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aloxi wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung,
- Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Aloxi wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat zur:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aloxi soll ausschließlich vor der Verabreichung von Chemotherapeutika angewendet werden. Dieses Arzneimittel ist von einer medizinischen Fachkraft unter entsprechender ärztlicher Aufsicht zu verabreichen.

Dosierung

Erwachsene

250 Mikrogramm Palonosetron als einmaliger intravenöser Bolus etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie. Aloxi sollte im Verlauf von 30 Sekunden injiziert werden.

Die Wirksamkeit von Aloxi zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen, das durch eine stark emetogene Chemotherapie induziert wird, kann durch Hinzufügen eines vor der Chemotherapie gegebenen Corticosteroids verstärkt werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren):

20 Mikrogramm/kg Palonosetron (eine maximale Gesamtdosis von 1.500 Mikrogramm sollte nicht überschritten werden) als einmalige 15-minütige intravenöse Infusion beginnend ab etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aloxi bei Kindern im Alter von weniger als 1 Monat ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Zur Anwendung von Aloxi in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern unter 2 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestischer Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Injektion engmaschig überwacht werden. Zwei Fälle von Obstipation mit Stuhlverhaltung, die eine stationäre Einweisung erforderlich machte, wurden in Zusammenhang mit der Gabe von 750 Mikrogramm Palonosetron berichtet.

In allen untersuchten Dosierungen führte Palonosetron nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls. Zur Erarbeitung definitiver Daten zum Einfluss von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden eine speziell auf die umfassende Abklärung eventueller Auswirkungen von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall angelegte Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Wie mit anderen 5HT₃-Antagonisten ist jedoch Vorsicht geboten bei der Gabe von Palonosetron bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zu einer solchen Verlängerung neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Reizleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu QT-Verlängerung oder Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung eines 5HT₃-Antagonisten korrigiert werden.

Unter der Anwendung von 5HT₃-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome.

Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll Aloxi in den Tagen nach der Chemotherapie weder zur Vorbeugung noch zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palonosetron wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 sind minimal an der Metabolisierung beteiligt. Auf Basis von *in vitro*-Studien hemmt Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Chemotherapeutika

In präklinischen Studien hemmte Palonosetron die gegen Tumoren gerichtete Aktivität der fünf untersuchten Chemotherapeutika nicht (Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin und Mitomycin C).

Metoclopramid

In einer klinischen Studie zeigte sich keine signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen einer einmaligen intravenösen Dosis Palonosetron und einer Steady-state-Konzentration oralen Metoclopramids, eines CYP2D6-Inhibitors.

CYP2D6- Induktoren und –Inhibitoren

In einer auf einer Population basierenden pharmakokinetischen Analyse wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von CYP2D6-Induktoren (Dexamethason und Rifampicin) sowie von CYP2D6-Inhibitoren (Amiodaron, Celecoxib, Chlorpromazin, Cimetidin, Doxorubicin, Fluoxetin, Haloperidol, Paroxetin, Chinidin, Ranitidin, Ritonavir, Sertralin und Terbinafin) keine signifikante Auswirkung auf die Clearance von Palonosetron hatte.

Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Corticosteroiden war unbedenklich.

Serotonerge Wirkstoffe (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter SSRI und SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor.

Weitere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Analgetika, Antiemetika/Mittel gegen Übelkeit, Spasmolytika und Anticholinergika war unbedenklich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu Palonosetron liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur eingeschränkte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 5.3).

Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei menschlichen Schwangerschaften liegen nicht vor. Daher sollte Palonosetron bei Schwangeren nicht angewendet werden, es sei denn, es wird vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet.

Stillzeit

Da keine Daten zum Übergang von Palonosetron in die Muttermilch vorliegen, sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Palonosetron auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da Palonosetron Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit hervorrufen kann, sollten die Patienten davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien an Erwachsenen waren die häufigsten bei einer Dosis von 250 Mikrogramm zu beobachtenden Nebenwirkungen (insgesamt 633 Patienten), die zumindest möglicherweise mit Aloxi im Zusammenhang standen, Kopfschmerzen (9 %) und Obstipation (5 %).

In den klinischen Studien wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Aloxi im Zusammenhang standen. Sie wurden als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) klassifiziert. Über sehr seltene ($< 1/10.000$) Nebenwirkungen wurde nach dem Inverkehrbringen (Post-Marketing) berichtet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nachfolgend nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sehr seltene Nebenwirkungen^o ($< 1/10.000$)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie, Stoffwechselstörungen, Hypokalziämie, Hypokaliämie, Anorexie, Hyperglykämie, Appetitminderung	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, euphorische Stimmung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Hypersomnie, periphere sensorische Neuropathie	
Augenerkrankungen		Augenreizung, Amblyopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Kinetose, Tinnitus	

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000, < 1/100)	Sehr seltene Nebenwirkungen^o (< 1/10.000)
Herzerkrankungen		Tachykardie, Bradykardie, Extrasystolen, Myokardischämie, Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, supraventrikuläre Extrasystolen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie, Venenverfärbung, Venendehnung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Diarrhoe	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Blähungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, juckender Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung, Glykosurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Pyrexie, Müdigkeit, Hitzegefühl, grippeähnliche Erkrankung	Reaktionen an der Einstichstelle*
Untersuchungen		Erhöhte Transaminasen, Elektrokardiogramm: QT-Verlängerung	

^o Aus Post-Marketing-Erfahrungsberichten

* Dazu gehören folgende unerwünschte Erscheinungen: Brennen, Verhärtung, Beschwerden und Schmerzen

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer mäßig oder stark emetogenen Chemotherapie erhielten 402 Patienten eine Einmalgabe Palonosetron (3, 10 oder 20 µg/kg). Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Palonosetron häufig oder gelegentlich berichtet, wobei keine mit einer Häufigkeit von > 1 % gemeldet wurde.

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Dyskinesie
Herzerkrankungen		QT-Intervall im Elektrokardiogramm verlängert Überleitungsstörung, Sinustachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, Pruritus, Hauterkrankung, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Schmerzen

Nebenwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen beurteilt, die Palonosetron über bis zu 4 Chemotherapiezyklen erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Dosierungen von bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien bei Erwachsenen angewendet. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigten sich ähnliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen wie in den anderen Dosierungsgruppen; es waren keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu beobachten. Sollte der unwahrscheinliche Fall einer Überdosierung mit Aloxi eintreten, sollte diese mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt, aufgrund des großen Verteilungsvolumens ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Aloxi-Überdosierung.

Kinder und Jugendliche

Aus klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen liegen keine Meldungen über Überdosierungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten ATC-Code: A04AA05

Palonosetron ist ein selektiver hoch affiner 5HT₃-Rezeptorantagonist.

In zwei randomisierten Doppelblindstudien wurden insgesamt 1.132 Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie mit $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin, Carboplatin, $\leq 1.500 \text{ mg/m}^2$ Cyclophosphamid

und > 25 mg/m² Doxorubicin und 250 Mikrogramm oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen, die 32 mg Ondansetron (Halbwertszeit 4 Stunden) oder 100 mg Dolasetron (Halbwertszeit 7,3 Stunden) erhielten, das an Tag 1 ohne Dexamethason intravenös gegeben wurde. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden insgesamt 667 Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie mit ≥ 60 mg/m² Cisplatin, > 1.500 mg/m² Cyclophosphamid und Dacarbazin sowie 250 oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen, die 32 mg Ondansetron erhielten, das an Tag 1 intravenös gegeben wurden. Dexamethason wurde prophylaktisch vor der Chemotherapie 67 % der Patienten gegeben.

Das Studiendesign der Schlüsselstudien war nicht dafür konzipiert, die Wirksamkeit von Palonosetron bei verzögert einsetzender Übelkeit und Erbrechen zu untersuchen. Die antiemetische Aktivität wurde im Verlauf von 0-24 Stunden, 24-120 Stunden und 0-120 Stunden beobachtet. Ergebnisse der Studien mit mäßig emetogener Chemotherapie und der Studie mit stark emetogener Chemotherapie sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Palonosetron war den Vergleichssubstanzen in der Akutphase der Emesis sowohl bei mäßig emetogener Chemotherapie als auch bei stark emetogener Chemotherapie nicht unterlegen.

Obwohl eine vergleichbare Wirksamkeit von Palonosetron in mehreren Zyklen in kontrollierten klinischen Studien bislang nicht gezeigt wurde, führten 875 Patienten, die in die drei Phase-III-Studien eingeschlossen worden waren, die Therapie im Rahmen einer offenen Studie zur Sicherheit fort. Sie wurden über bis zu 9 weitere Chemotherapiezyklen mit 750 Mikrogramm Palonosetron behandelt. Die Sicherheit blieb im Verlauf aller Zyklen erhalten.

Tabelle 1: Prozentsatz der ansprechenden Patienten^a nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit mäßig emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Ondansetron

	Aloxi 250 Mikrogramm (n= 189)	Ondansetron 32 Milligramm (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)	97,5 % KI^b			
0 – 24 Stunden	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 Stunden	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 Stunden	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	76,2	65,4	10,8	n.s.
24 – 120 Stunden	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 Stunden	63,0	44,9	18,1	0,001
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	60,3	56,8	3,5	n.s.
24 – 120 Stunden	51,9	39,5	12,4	n.s.
0 – 120 Stunden	45,0	36,2	8,8	n.s.

^a Intent-to-treat-Kohorte

^b Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über –15 % zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Aloxi gegenüber der Vergleichssubstanz.

^c Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.

Tabelle 2: Prozentsatz der ansprechenden Patienten ^a nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit mäßig emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Dolasetron

	Aloxi 250 Mikrogramm (n= 185) %	Dolasetron 100 Milligramm (n= 191) %	Delta %	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				97,5 % KI ^b
0 – 24 Stunden	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 Stunden	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 Stunden	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				p-Wert ^c
0 – 24 Stunden	57,1	47,6	9,5	n.s.
24 – 120 Stunden	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 Stunden	41,8	30,9	10,9	0,027
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				p-Wert ^c
0 – 24 Stunden	48,7	41,4	7,3	n.s.
24 – 120 Stunden	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 Stunden	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Intent-to-treat-Kohorte

^b Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über -15 % zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Aloxi gegenüber der Vergleichssubstanz.

^c Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.

Tabelle 3: Prozentsatz an ansprechenden Patienten^a nach Therapiegruppe und Phase in der Studie mit hoch emetogener Chemotherapie im Vergleich zu Ondansetron

	Aloxi 250 Mikrogramm (n= 223)	Ondansetron 32 Milligramm (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				97,5 % KI^b
0 – 24 Stunden	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 Stunden	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 Stunden	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	56,5	51,6	4,9	n.s.
24 – 120 Stunden	40,8	35,3	5,5	n.s.
0 – 120 Stunden	37,7	29,0	8,7	n.s.
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	53,8	49,3	4,5	n.s.
24 – 120 Stunden	35,4	32,1	3,3	n.s.
0 – 120 Stunden	33,6	32,1	1,5	n.s.

^a Intent-to-treat-Kohorte

^b Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über -15 % zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Aloxi gegenüber der Vergleichssubstanz.

^c Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.

In klinischen Studien zur Indikation Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) waren die Wirkungen von Palonosetron auf Blutdruck, Herzfrequenz und EKG-Parameter einschließlich des QTc-Intervalls mit den entsprechenden Wirkungen von Ondansetron und Dolasetron vergleichbar. Nach den Befunden vorklinischer Untersuchungen besitzt Palonosetron die Fähigkeit, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle zu blockieren und die Dauer des Aktionspotenzials zu verlängern.

Bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts wurde der Einfluss von Palonosetron auf das QTc-Intervall im Rahmen einer randomisierten, plazebo- und verumkontrollierten (positive Kontrolle: Moxifloxacin) Doppelblindstudie mit parallel geführten Behandlungsgruppen untersucht. Ziel der bei 221 gesunden Probanden durchgeführten Studie war die Beurteilung der EKG-Wirkungen von i.v. verabreichtem Palonosetron in Einzeldosen von 0,25, 0,75 und 2,25 mg. In dieser Studie konnte bis zu einer Dosis von 2,25 mg keine Beeinflussung der Dauer des QT- bzw. QTc-Intervalls oder eines der sonstigen EKG-Intervalle nachgewiesen werden. Bei der Herzfrequenz, atrioventrikulären (AV) Überleitung und kardialen Erregungsrückbildung fanden sich keine klinisch relevanten Veränderungen.

Kinder und Jugendliche

Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron i.v. in Einzeldosen von 3 µg/kg und 10 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 72 mit stark oder mäßig emetogener Chemotherapie behandelten Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (12 Patienten), 2 bis 11 Jahre (31 Patienten) und 12 bis 17 Jahre (29 Patienten) untersucht. Bei keiner Dosisstufe ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der primäre Wirksamkeitsparameter war der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (definiert als keine Emesis und keine Notfallmedikation) während der ersten 24 Stunden nach dem Beginn der Verabreichung der Chemotherapie. Die Wirksamkeit nach Palonosetron 10 µg/kg betrug 54,1 % gegenüber 37,1 % unter Palonosetron 3 µg/kg.

Die Wirksamkeit von Aloxi zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen wurde in einer zweiten, zulassungsrelevanten Nichtunterlegenheitsstudie nachgewiesen, in der eine einmalige intravenöse Infusion von Palonosetron mit einem i.v. Ondansetron-Schema verglichen wurde. Insgesamt 493 Kinder und Jugendliche im Alter von 64 Tagen bis zu 16,9 Jahren, die eine mäßig (69,2 %) oder stark (30,8 %) emetogene Chemotherapie erhielten, wurden mit Palonosetron 10 µg/kg (maximal 0,75 mg), Palonosetron 20 µg/kg (maximal 1,5 mg) oder Ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale Gesamtdosis 32 mg) 30 Minuten vor Beginn der emetogenen Chemotherapie während Zyklus 1 behandelt. In allen Behandlungsgruppen waren die meisten Patienten (78,5 %) bereits chemotherapeutisch vorbehandelt worden. Zu den angewendeten emetogenen Chemotherapien gehörten Doxorubicin, Cyclophosphamid (< 1.500 mg/m²), Ifosfamid, Cisplatin, Dactinomycin, Carboplatin und Daunorubicin. Adjuvante Kortikosteroide, darunter Dexamethason, wurden zusammen mit der Chemotherapie bei 55 % der Patienten angewendet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war komplettes Ansprechen in der Akutphase des ersten Chemotherapiezyklus, definiert als kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine Notfallmedikation in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgte anhand des Nachweises der Nichtunterlegenheit der intravenösen Palonosetrongabe im Vergleich zur intravenösen Ondansetrongabe. Die Nichtunterlegenheitskriterien waren erfüllt, wenn die Untergrenze des 97,5 %igen Konfidenzintervalls der Differenz der kompletten Ansprechraten zwischen der intravenösen Palonosetrongabe und der intravenösen Ondansetrongabe größer als -15 % war. In den mit Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit CR_{0-24h} bei 54,2 %, 59,4 % bzw. 58,6 %. Da das 97,5 %ige Konfidenzintervall (Stratum-adjustierter Mantel-Haenszel-Test) der CR_{0-24h}-Differenz zwischen Palonosetron 20 µg/kg und Ondansetron [-11,7 %; 12,4 %] betrug, wurde für Palonosetron 20 µg/kg der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Ondansetron erbracht.

Während in dieser Studie nachgewiesen wurde, dass Kinder und Jugendliche zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen eine höhere Palonosetrondosis als Erwachsene benötigen, entspricht das Sicherheitsprofil dem bei Erwachsenen etablierten Profil (siehe Abschnitt 4.8). Angaben zur Pharmakokinetik siehe Abschnitt 5.2.

Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV - *Prevention of Post Operative Nausea and Vomiting*):

Bei Kindern und Jugendlichen wurden zwei Studien durchgeführt. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron i.v. in Einzeldosen von 1 µg/kg und 3 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 150 einem Wahleingriff unterzogenen Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (7 Patienten), 2 bis 11 Jahre (96 Patienten) und 12 bis 16 Jahre (47 Patienten) vergleichend untersucht. In keiner der beiden Behandlungsgruppen ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der Anteil der Patienten ohne Emesis im Zeitraum 0-72 Stunden nach der Operation war nach Gabe von Palonosetron 1 µg/kg bzw. 3 µg/kg vergleichbar (88 % gegenüber 84 %).

Bei der zweiten bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studie handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, verumkontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen und Einmalgabe des jeweiligen Prüfpräparats in Double-Dummy-Technik zum Vergleich von Palonosetron i.v. (1 µg/kg, maximal 0,075 mg) mit Ondansetron i.v. Insgesamt nahmen 670 chirurgische Patienten im Kindes- und Jugendalter zwischen 30 Tagen und 16,9 Jahren an der Studie teil. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt komplettes Ansprechen (CR: kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine antiemetische Notfallmedikation) in den ersten 24 Stunden postoperativ wurde bei 78,2 % der Patienten in der Palonosetrongruppe und 82,7 % in der Ondansetrongruppe erreicht. Bei der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von -10 % betrug das statistische Konfidenzintervall für Nichtunterlegenheit im Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Test für die Differenz im primären Endpunkt komplettes Ansprechen (CR – *complete response*) [-10,5 %; 1,7 %]; somit wurde Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen. Neue Sicherheitsbedenken ergaben sich in keiner Behandlungsgruppe.

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Gabe folgt auf eine initiale Abnahme der Plasmakonzentrationen eine langsame Elimination aus dem Körper mit einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) sind im Allgemeinen im gesamten Dosisbereich von 0,3–90 µg/kg bei Gesunden und Krebspatienten dosisproportional.

Nach intravenöser Gabe von Palonosetron 0,25 mg jeden zweiten Tag für insgesamt 3 Dosen lag der bei 11 Hodenkarzinompatienten zwischen Tag 1 und Tag 5 gemessene mittlere (\pm SD) Anstieg der Palonosetron-Plasmakonzentration bei 42 ± 34 %. Nach intravenöser Verabreichung von Palonosetron 0,25 mg einmal täglich über 3 Tage betrug der bei 12 gesunden Probanden zwischen Tag 1 und Tag 3 gemessene mittlere (\pm SD) Anstieg der Palonosetron-Plasmakonzentration 110 ± 45 %.

Aus pharmakokinetischen Simulationen geht hervor, dass die bei einmal täglicher intravenöser Gabe von 0,25 mg Palonosetron an 3 aufeinanderfolgenden Tagen erreichte Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) mit dem nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 0,75 mg gemessenen Wert vergleichbar war; allerdings war die C_{max} nach der Einmalgabe von 0,75 mg höher.

Verteilung

Palonosetron wird in der empfohlenen Dosierung weitläufig im Körper verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt etwa 6,9 bis 7,9 l/kg. Etwa 62 % des Palonosetrons werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Palonosetron wird über zwei Wege eliminiert: Etwa 40 % werden über die Nieren eliminiert und etwa weitere 50 % werden in zwei primäre Metaboliten umgewandelt, die im Vergleich zu Palonosetron über weniger als 1 % der antagonistischen Wirkung am 5HT₃-Rezeptor verfügen. *In-vitro*-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass CYP2D6 und, in geringerem Maße, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 am Metabolismus von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen Personen mit mangelhafter und extensiver Metabolisierung von CYP2D6-Substraten nicht signifikant. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Palonosetron weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 Mikrogramm/kg [¹⁴C]-Palonosetron wurden etwa 80 % der Dosis innerhalb von 144 Stunden im Urin wiedergefunden, Palonosetron als unveränderter Wirkstoff machte etwa 40 % der gegebenen Dosis aus. Nach einer einmaligen intravenösen Bolusinjektion bei Gesunden betrug die Gesamtkörperclearance 173 ± 73 ml/min und die renale Clearance 53 ± 29 ml/min. Die geringe Gesamtkörperclearance und das große Verteilungsvolumen führten zu einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 40 Stunden. Zehn Prozent der Patienten haben eine durchschnittliche terminale Halbwertszeit von über 100 Stunden.

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Ältere Patienten

Das Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Geschlecht

Das Geschlecht beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Aufgrund des Geschlechts ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten nach i.v. Einmalgabe von Aloxi wurden an einem Unterkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen (n=280) erhoben, die 10 µg/kg oder 20 µg/kg erhielten. Bei Steigerung der Dosis von 10 µg/kg auf 20 µg/kg wurde ein dosisproportionaler Anstieg der mittleren AUC beobachtet. Nach einmaliger intravenöser Infusion von Aloxi 20 µg/kg waren die am Ende der 15-minütigen Infusion gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen (C_T) in allen Altersgruppen sehr unterschiedlich und bei Patienten unter 6 Jahren tendenziell niedriger als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Die mediane Halbwertszeit über alle Altersgruppen hinweg betrug 29,5 Stunden und reichte nach Gabe von 20 µg/kg in den verschiedenen Altersgruppen von etwa 20 bis zu 30 Stunden.

Die Gesamtkörperclearance (l/h/kg) von Patienten zwischen 12 und 17 Jahren war mit derjenigen von gesunden Erwachsenen vergleichbar. Beim Verteilungsvolumen in l/kg bestehen keine offensichtlichen Unterschiede.

Tabelle 4. Pharmakokinetische Parameter bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen nach intravenöser Infusion von Aloxi 20 µg/kg über 15 min und bei erwachsenen Krebspatienten, die 3 bzw. 10 µg/kg Palonosetron als intravenöse Bolusgaben erhielten.

	Kinder bzw. Jugendliche mit Krebserkrankungen ^a				Erwachsene Krebspatienten ^b	
	< 2 J.	2 bis < 6 J.	6 bis < 12 J.	12 bis < 17 J.	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , Stunden	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)
Verteilungsvolumen ^{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-Parameter ausgedrückt als geometrischer Mittelwert (VK) außer bei t_{1/2}, für welche Medianwerte angegeben sind.

^b PK-Parameter ausgedrückt als arithmetrischer Mittelwert (SD)

^c Clearance und Verteilungsvolumen wurden bei den Kindern und Jugendlichen aus den Dosisgruppen 10 µg/kg und 20 µg/kg gepoolt gewichtskorrigiert berechnet. Bei den Erwachsenen sind die verschiedenen Dosisstufen in der Spaltenüberschrift angegeben.

^d Für die Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen ist das V_{ss}, für die erwachsenen Krebspatienten das V_z angegeben.

Nierenfunktionsstörung

Eine geringe bis mäßige Nierenfunktionsstörung beeinflusst die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron nicht signifikant. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung ist die renale Clearance verringert, die Gesamtkörperclearance ist bei diesen Patienten jedoch der bei Gesunden ähnlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten, die hämodialysiert werden, stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu Gesunden nicht. Zwar sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die terminale Eliminationshalbwertszeit und die durchschnittliche systemische Exposition mit Palonosetron erhöht, eine Reduzierung der Dosis ist dadurch jedoch nicht gerechtfertigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen Ionenkanäle blockieren kann, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligt sind, und die Aktionspotentialdauer verlängern kann.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6).

Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis entsprach in etwa dem 30fachen der therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten zu einer vermehrten Häufigkeit von Lebertumoren, endokrinen Neoplasmen (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da Aloxi beim Menschen zur einmaligen Anwendung bestimmt ist, wird die Relevanz dieser Ergebnisse als für den Menschen gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Nach Öffnen der Durchstechflasche sofort verwenden und nicht verwendete Lösung verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ 1 Glas) mit silikonisiertem Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel.
Erhältlich in Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/306/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 500 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Jede Kapsel enthält 7 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Unbedruckte, hellbeige, undurchsichtige, runde bis ovale Gelatineweichkapseln, die mit einer klaren gelblichen Lösung gefüllt sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aloxi wird angewendet bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aloxi soll ausschließlich vor der Verabreichung von Chemotherapeutika angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene

500 Mikrogramm Palonosetron etwa eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie oral verabreicht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aloxi bei Kindern ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aloxi kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestischer Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Verabreichung engmaschig überwacht werden. Zwei Fälle von Obstipation mit Stuhlverhaltung, die eine stationäre Einweisung erforderlich machte, wurden in Zusammenhang mit der Gabe von 750 Mikrogramm Palonosetron berichtet.

In allen untersuchten Dosierungen führte Palonosetron nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTc). Zur Erarbeitung definitiver Daten zum Einfluss von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden eine speziell auf die umfassende Abklärung eventueller Auswirkungen von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall angelegte Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Wie mit anderen 5HT₃-Antagonisten ist jedoch Vorsicht geboten bei der Gabe von Palonosetron bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zu einer solchen Verlängerung neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Reizleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu QT-Verlängerung oder Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung eines 5HT₃-Antagonisten korrigiert werden.

Unter der Anwendung von 5HT₃-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome.

Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll Aloxi in den Tagen nach der Chemotherapie weder zur Vorbeugung noch zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Aloxi enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die Aloxi-Kapseln können Spuren von Lecithin aus Soja enthalten. Daher sollten Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Erdnüssen oder Soja engmaschig auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palonosetron wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 sind minimal an der Metabolisierung beteiligt. Auf Basis von *in vitro*-Studien hemmt Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Chemotherapeutika

In präklinischen Studien hemmte Palonosetron die gegen Tumoren gerichtete Aktivität der fünf untersuchten Chemotherapeutika nicht (Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin und Mitomycin C).

Metoclopramid

In einer klinischen Studie zeigte sich keine signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen einer einmaligen intravenösen Dosis Palonosetron und einer Steady-state-Konzentration oralen Metoclopramids, eines CYP2D6-Inhibitors.

CYP2D6- Induktoren und –Inhibitoren

In einer auf einer Population basierenden pharmakokinetischen Analyse wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von CYP2D6-Induktoren (Dexamethason und Rifampicin) sowie von CYP2D6-Inhibitoren (Amiodaron, Celecoxib, Chlorpromazin, Cimetidin, Doxorubicin, Fluoxetin, Haloperidol, Paroxetin, Chinidin, Ranitidin, Ritonavir, Sertralin und Terbinafin) keine signifikante Auswirkung auf die Clearance von Palonosetron hatte.

Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Corticosteroiden war unbedenklich.

Serotonerge Wirkstoffe (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Wirkstoffen (darunter SSRI und SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor.

Weitere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Analgetika, Antiemetika/Mittel gegen Übelkeit, Spasmolytika und Anticholinergika war unbedenklich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu Palonosetron liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur eingeschränkte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 5.3). Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei menschlichen Schwangerschaften liegen nicht vor, daher sollte Palonosetron bei Schwangeren nicht angewendet werden, es sei denn, es wird vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet.

Stillzeit

Da keine Daten zum Übergang von Palonosetron in die Muttermilch vorliegen, sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Palonosetron auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da Palonosetron Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit hervorrufen kann, sollten die Patienten davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien waren die häufigsten bei einer Dosis von 500 Mikrogramm zu beobachtenden Nebenwirkungen (insgesamt 161 Patienten), die zumindest möglicherweise mit Aloxi im Zusammenhang standen, Kopfschmerzen (3,7 %).

In den klinischen Studien wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Aloxi im Zusammenhang standen. Sie wurden als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) klassifiziert.

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Augenschwellung
Herzerkrankungen		Atrioventrikulärer Block ersten Grades, atrioventrikulärer Block zweiten Grades
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie
Untersuchungen		Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut

Nach dem Inverkehrbringen (Post-Marketing) wurde für Palonosetron Injektionslösung zur intravenösen Anwendung in sehr seltenen Fällen ($< 1/10.000$) über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Dosierungen von bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien angewendet. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigten sich ähnliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen wie in den anderen Dosierungsgruppen; es waren keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu beobachten. Sollte der unwahrscheinliche Fall einer Überdosierung mit Aloxi eintreten, sollte diese mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt, aufgrund des großen Verteilungsvolumens ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Aloxi-Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten. ATC-Code: A04AA05

Palonosetron ist ein selektiver hoch affiner 5HT₃-Rezeptorantagonist.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, verumkontrollierten klinischen Studie mit 635 Patienten, die aufgrund einer Krebserkrankung eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten sollten, wurde die orale Einmalgabe von 250 µg, 500 µg oder 750 µg in Form von Palonosetron-Kapseln eine Stunde vor der mäßig emetogenen Chemotherapie mit der intravenösen Einmalgabe von 250 µg Aloxi 30 Minuten vor der Chemotherapie verglichen. Zusätzlich zu ihrer jeweiligen Behandlung erhielten die Patienten randomisiert entweder Dexamethason oder Plazebo. Die meisten der Patienten in der Studie waren Frauen (73 %), Weiße (69 %) und chemotherapeutisch unvorbehandelt (59 %).

Die antiemetische Aktivität wurde im Verlauf von 0-24 Stunden, 24-120 Stunden und 0-120 Stunden beobachtet.

Der Wirksamkeitsnachweis erfolgte anhand des Nachweises der Nichtunterlegenheit der oralen Palonosetron-Dosen gegenüber der zugelassenen intravenösen Darreichungsform. Die Nichtunterlegenheitskriterien waren erfüllt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 98,3 %igen Konfidenzintervalls der Differenz der kompletten Ansprechraten zwischen der oralen Palonosetrongabe und der zugelassenen intravenösen Darreichungsform größer als -15 % war. Der Nichtunterlegenheitsbereich betrug 15 %.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, erwiesen sich die oralen Aloxi 500 Mikrogramm Kapseln gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz in den Zeitintervallen 0 bis 24 Stunden und 0 bis 120 Stunden als nicht unterlegen; für das Intervall 24 bis 120 Stunden konnte die Nichtunterlegenheit allerdings nicht gezeigt werden.

Obwohl eine vergleichbare Wirksamkeit von Palonosetron in mehreren Zyklen in kontrollierten klinischen Studien bislang nicht gezeigt wurde, wurden 217 Patienten in eine multizentrische offene Studie zur Sicherheit eingeschlossen und über bis zu 4 Chemotherapiezyklen mit Palonosetron 750 Mikrogramm in Kapselform in insgesamt 654 Chemotherapiezyklen behandelt. Etwa 74 % der Patienten erhielten 30 Minuten vor der Chemotherapie außerdem eine orale oder intravenöse Einmalgabe von Dexamethason. Für die Anwendung in den Wiederholungszyklen erfolgte keine formelle Beurteilung des kompletten Ansprechens. Im Allgemeinen war die antiemetische Wirkung für das Intervall 0-24 Stunden allerdings in allen nachfolgenden Wiederholungszyklen vergleichbar, und die Sicherheit blieb im Verlauf aller Zyklen erhalten.

Tabelle 1: Anteil der ansprechenden Patienten^a nach Therapiegruppe und Phase

	Aloxi oral 500 Mikrogramm (n=160)	Aloxi intravenös 250 Mikrogramm (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Komplettes Ansprechen (keine Emesis und keine Notfallmedikation)				98,3 % KI^b
0 – 24 Stunden	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 Stunden	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 Stunden	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Komplette Kontrolle (Komplettes Ansprechen und lediglich geringe Übelkeit)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	74,4	68,5	5,9	n.s.
24 – 120 Stunden	56,3	62,3	-6,0	n.s.
0 – 120 Stunden	52,5	56,2	-3,7	n.s.
Keine Übelkeit (Likert-Skala)				p-Wert^c
0 – 24 Stunden	58,8	57,4	1,4	n.s.
24 – 120 Stunden	49,4	47,5	1,9	n.s.
0 – 120 Stunden	45,6	42,6	3,0	n.s.

^a Intent-to-treat-Kohorte

^b Die Studie war dazu konzipiert, die Nichtunterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über -15 % zeigt die Nichtunterlegenheit von Aloxi oral gegenüber der Vergleichssubstanz Aloxi intravenös.

^c Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveaus $\alpha = 0,0167$ (korrigiert für multiple Vergleiche).

Nach den Befunden vorklinischer Untersuchungen besitzt Palonosetron die Fähigkeit, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle zu blockieren und die Dauer des Aktionspotenzials zu verlängern.

Bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts wurde der Einfluss von Palonosetron auf das QTc-Intervall im Rahmen einer randomisierten, plazebo- und verumkontrollierten (positive Kontrolle: Moxifloxacin) Doppelblindstudie mit parallel geführten Behandlungsgruppen untersucht. Ziel der bei 221 gesunden Probanden durchgeführten Studie war die Beurteilung der EKG-Wirkungen von i.v. verabreichtem Palonosetron in Einzeldosen von 0,25, 0,75 und 2,25 mg. In dieser Studie konnte bis zu einer Dosis von 2,25 mg keine Beeinflussung der Dauer des QT- bzw. QTc-Intervalls oder eines der sonstigen EKG-Intervalle nachgewiesen werden. Bei der Herzfrequenz, atrioventrikulären (AV) Überleitung und kardialen Erregungsrückbildung fanden sich keine klinisch relevanten Veränderungen.

Kinder und Jugendliche

Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron i.v. in Einzeldosen von 3 µg/kg und 10 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 72 mit stark oder mäßig emetogener Chemotherapie behandelten Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (12 Patienten), 2 bis 11 Jahre (31 Patienten) und 12 bis 17 Jahre (29 Patienten) untersucht. Bei keiner Dosisstufe ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der primäre Wirksamkeitsparameter war der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (definiert als keine Emesis und keine Notfallmedikation) während der ersten 24 Stunden nach dem Beginn der Verabreichung der Chemotherapie. Die Wirksamkeit nach Palonosetron 10 µg/kg betrug 54,1 % gegenüber 37,1 % unter Palonosetron 3 µg/kg.

Die Wirksamkeit von Aloxi zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen wurde in einer zweiten, zulassungsrelevanten Nichtunterlegenheitsstudie nachgewiesen, in der eine einmalige intravenöse Infusion von Palonosetron

mit einem i.v. Ondansetron-Schema verglichen wurde. Insgesamt 493 Kinder und Jugendliche im Alter von 64 Tagen bis zu 16,9 Jahren, die eine mäßig (69,2 %) oder stark (30,8 %) emetogene Chemotherapie erhielten, wurden mit Palonosetron 10 µg/kg (maximal 0,75 mg), Palonosetron 20 µg/kg (maximal 1,5 mg) oder Ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale Gesamtdosis 32 mg) 30 Minuten vor Beginn der emetogenen Chemotherapie während Zyklus 1 behandelt. In allen Behandlungsgruppen waren die meisten Patienten (78,5 %) bereits chemotherapeutisch vorbehandelt worden. Zu den angewendeten emetogenen Chemotherapien gehörten Doxorubicin, Cyclophosphamid (< 1500 mg/m²), Ifosfamid, Cisplatin, Dactinomycin, Carboplatin und Daunorubicin. Adjuvante Kortikosteroide, darunter Dexamethason, wurden zusammen mit der Chemotherapie bei 55 % der Patienten angewendet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war komplettes Ansprechen in der Akutphase des ersten Chemotherapiezyklus, definiert als kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine Notfallmedikation in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgte anhand des Nachweises der Nichtunterlegenheit der intravenösen Palonosetrongabe im Vergleich zur intravenösen Ondansetrongabe. Die Nichtunterlegenheitskriterien waren erfüllt, wenn die Untergrenze des 97,5 %igen Konfidenzintervalls der Differenz der kompletten Ansprechraten zwischen der intravenösen Palonosetrongabe und der intravenösen Ondansetrongabe größer als -15 % war. In den mit Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit CR_{0-24h} bei 54,2 %, 59,4 % bzw. 58,6 %. Da das 97,5 %ige Konfidenzintervall (Stratum-adjustierter Mantel-Haenszel-Test) der CR_{0-24h}-Differenz zwischen Palonosetron 20 µg/kg und Ondansetron [-11,7 %; 12,4 %] betrug, wurde für Palonosetron 20 µg/kg der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Ondansetron erbracht.

Während in dieser Studie nachgewiesen wurde, dass Kinder und Jugendliche zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen eine höhere Palonosetrondosis als Erwachsene benötigen, entspricht das Sicherheitsprofil dem bei Erwachsenen etablierten Profil (siehe Abschnitt 4.8). Angaben zur Pharmakokinetik siehe Abschnitt 5.2.

Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV - *Prevention of Post Operative Nausea and Vomiting*):

Bei Kindern und Jugendlichen wurden zwei Studien durchgeführt. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Palonosetron i.v. in Einzeldosen von 1 µg/kg und 3 µg/kg wurde in der ersten klinischen Studie bei 150 einem Wahleingriff unterzogenen Patienten in den Altersgruppen > 28 Tage bis 23 Monate (7 Patienten), 2 bis 11 Jahre (96 Patienten) und 12 bis 16 Jahre (47 Patienten) vergleichend untersucht. In keiner der beiden Behandlungsgruppen ergaben sich Sicherheitsbedenken. Der Anteil der Patienten ohne Emesis im Zeitraum 0-72 Stunden nach der Operation war nach Gabe von Palonosetron 1 µg/kg bzw. 3 µg/kg vergleichbar (88 % gegenüber 84 %).

Bei der zweiten bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studie handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, verumkontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen und Einmalgabe des jeweiligen Prüfpräparats in Double-Dummy-Technik zum Vergleich von Palonosetron i.v. (1 µg/kg, maximal 0,075 mg) mit Ondansetron i.v. Insgesamt nahmen 670 chirurgische Patienten im Kindes- und Jugendalter zwischen 30 Tagen und 16,9 Jahren an der Studie teil. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt komplettes Ansprechen (CR: kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine antiemetische Notfallmedikation) in den ersten 24 Stunden postoperativ wurde bei 78,2 % der Patienten in der Palonosetrongruppe und 82,7 % in der Ondansetrongruppe erreicht. Bei der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von -10 % betrug das statistische Konfidenzintervall für Nichtunterlegenheit im Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Test für die Differenz im primären Endpunkt komplettes Ansprechen (CR – *complete response*) [-10,5 %; 1,7 %]; somit wurde Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen. Neue Sicherheitsbedenken ergaben sich in keiner Behandlungsgruppe.

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Palonosetron gut resorbiert, wobei seine absolute Bioverfügbarkeit 97 % erreicht. Nach oraler Einmalgabe einer gepufferten Lösung waren die durchschnittliche maximale Palonosetronkonzentration (C_{\max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) im Dosisbereich von 3,0 bis 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bei Gesunden dosisproportional.

Bei 36 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die eine orale Einmaldosis von Palonosetron 500 Mikrogramm Kapseln erhielten, betrug die maximale Palonosetronkonzentration im Plasma (C_{\max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (Mittelwert \pm SD) und die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ Stunden. Bei den weiblichen Probanden ($n=18$) war die durchschnittliche AUC 35 % größer und die mittlere C_{\max} 26 % höher als bei den männlichen Probanden ($n=18$).

Bei 12 Krebspatienten, die eine Stunde vor der Chemotherapie eine orale Einmaldosis von Palonosetron 500 Mikrogramm Kapseln erhielten, betrug die C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml und die T_{\max} $5,1 \pm 5,9$ Stunden. Die AUC war bei den Krebspatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden 30 % größer.

Eine fettreiche Mahlzeit hatte auf die C_{\max} und die AUC von oral verabreichtem Palonosetron keinen Einfluss. Daher können die Aloxi-Kapseln unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Palonosetron wird in der empfohlenen Dosierung weitläufig im Körper verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt etwa 6,9 bis 7,9 l/kg. Etwa 62 % des Palonosetrons werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Palonosetron wird über zwei Wege eliminiert: Etwa 40 % werden über die Nieren eliminiert und etwa weitere 50 % werden in zwei primäre Metaboliten umgewandelt, die im Vergleich zu Palonosetron über weniger als 1 % der antagonistischen Wirkung am 5HT_3 -Rezeptor verfügen. *In-vitro*-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass CYP2D6 und, in geringerem Maße, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 am Metabolismus von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen Personen mit mangelhafter und extensiver Metabolisierung von CYP2D6-Substraten nicht signifikant. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Palonosetron weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 750 Mikrogramm [^{14}C]-Palonosetron bei sechs gesunden Probanden wurden 85 % bis 93 % der gesamten Radioaktivität mit dem Urin und 5 % bis 8 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Menge an unverändertem Palonosetron, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, machte etwa 40 % der gegebenen Dosis aus. Bei gesunden Probanden, denen Palonosetron 500 Mikrogramm Kapseln gegeben wurden, betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Palonosetron 37 ± 12 Stunden (Mittelwert \pm SD), und bei Krebspatienten lag die $t_{1/2}$ bei 48 ± 19 Stunden. Nach intravenöser Einmalgabe von etwa 0,75 mg Palonosetron betrug die Gesamtkörperclearance von Palonosetron bei gesunden Probanden 160 ± 35 ml/h/kg (Mittelwert \pm SD) und die renale Clearance $66,5 \pm 18,2$ ml/min.

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Ältere Patienten

Das Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Geschlecht

Das Geschlecht beeinflusst die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht. Aufgrund des Geschlechts ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten nach i.v. Einmalgabe von Aloxi wurden an einem Unterkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen (n=280) erhoben, die 10 µg/kg oder 20 µg/kg erhielten. Bei Steigerung der Dosis von 10 µg/kg auf 20 µg/kg wurde ein dosisproportionaler Anstieg der mittleren AUC beobachtet. Nach einmaliger intravenöser Infusion von Aloxi 20 µg/kg waren die am Ende der 15-minütigen Infusion gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen (C_T) in allen Altersgruppen sehr unterschiedlich und bei Patienten unter 6 Jahren tendenziell niedriger als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Die mediane Halbwertszeit über alle Altersgruppen hinweg betrug 29,5 Stunden und reichte nach Gabe von 20 µg/kg in den verschiedenen Altersgruppen von etwa 20 bis zu 30 Stunden.

Die Gesamtkörperclearance (l/h/kg) von Patienten zwischen 12 und 17 Jahren war mit derjenigen von gesunden Erwachsenen vergleichbar. Beim Verteilungsvolumen in l/kg bestehen keine offensichtlichen Unterschiede.

Tabelle 2. Pharmakokinetische Parameter bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen nach intravenöser Infusion von Aloxi 20 µg/kg über 15 min und bei erwachsenen Krebspatienten, die 3 bzw. 10 µg/kg Palonosetron als intravenöse Bolusgaben erhielten.

	Kinder bzw. Jugendliche mit Krebserkrankungen ^a				Erwachsene Krebspatienten ^b	
	< 2 J.	2 bis < 6 J.	6 bis < 12 J.	12 bis < 17 J.	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , Stunden	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)
Verteilungsvolumen ^{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-Parameter ausgedrückt als geometrischer Mittelwert (VK) außer bei t_{1/2}, für welche Medianwerte angegeben sind.

^b PK-Parameter ausgedrückt als arithmetischer Mittelwert (SD)

^c Clearance und Verteilungsvolumen wurden bei den Kindern und Jugendlichen aus den Dosisgruppen 10 µg/kg und 20 µg/kg gepoolt gewichtskorrigiert berechnet. Bei den Erwachsenen sind die verschiedenen Dosisstufen in der Spaltenüberschrift angegeben.

^d Für die Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen ist das V_{ss}, für die erwachsenen Krebspatienten das V_z angegeben.

Nierenfunktionsstörung

Eine geringe bis mäßige Nierenfunktionsstörung beeinflusst die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron nicht signifikant. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung ist die renale Clearance verringert, die Gesamtkörperclearance ist bei diesen Patienten jedoch der bei Gesunden ähnlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten, die hämodialysiert werden, stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu Gesunden nicht. Zwar sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die terminale

Eliminationshalbwertszeit und die durchschnittliche systemische Exposition mit Palonosetron erhöht, eine Reduzierung der Dosis ist dadurch jedoch nicht gerechtfertigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen Ionenkanäle blockieren kann, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligt sind und die Aktionspotentialdauer verlängern kann.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6).

Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis entsprach in etwa dem 15fachen der therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten zu einer vermehrten Häufigkeit von Lebertumoren, endokrinen Neoplasmen (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen.

Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da Aloxi beim Menschen zur einmaligen Anwendung bestimmt ist, wird die Relevanz dieser Ergebnisse als für den Menschen gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I)
Polyglycerol-x-oleat
Glycerol
Gereinigtes Wasser
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Sorbitol (Ph.Eur.)
Glycerol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC-Blisterpackung mit einer oder fünf Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/306/003

EU/1/04/306/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Aloxi Injektionslösung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Aloxi Weichkapseln: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung
Palonosetron (als Hydrochlorid)

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 x 5 ml Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/306/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung
Palonosetron
i.v.-Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln
Palonosetron

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 500 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Sorbitol (Ph.Eur.). Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Weichkapsel.
5 Weichkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aloxi 500 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln
Palonosetron

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Helsinn

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung Palonosetron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aloxi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aloxi beachten?
3. Wie wird Aloxi bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aloxi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aloxi und wofür wird es angewendet?

Aloxi enthält den Wirkstoff Palonosetron. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet werden.

Aloxi wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Monat zur Vorbeugung gegen Unwohlsein (Übelkeit und Erbrechen) angewendet, die im Zusammenhang mit Behandlungen gegen Krebs, die als Chemotherapie bezeichnet werden, auftreten.

Das Arzneimittel wirkt, indem es die Wirkung einer als Serotonin bezeichneten chemischen Substanz hemmt, die bei Ihnen Übelkeit und Erbrechen verursachen kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aloxi beachten?

Aloxi darf nicht angewendet werden, wenn

- Sie allergisch gegen Palonosetron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sie erhalten Aloxi nicht, wenn Obiges auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder mit dem medizinischen Fachpersonal, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Aloxi bei Ihnen angewendet wird, wenn

- Sie einen Darmverschluss haben oder in der Vergangenheit immer wieder an Verstopfung gelitten haben.
- Sie Herzprobleme haben oder Herzprobleme in Ihrer Familie aufgetreten sind, wie z. B. Herzrhythmusstörungen (Verlängerung des QT-Intervalls).
- die Konzentrationen bestimmter Mineralstoffe in Ihrem Blut, z. B. von Kalium und Magnesium, von der Norm abweichen und dies nicht behandelt wurde.

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder mit dem medizinischen Fachpersonal, bevor Aloxi bei Ihnen angewendet wird.

Anwendung von Aloxi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Dies gilt insbesondere für die Einnahme / Anwendung folgender Arzneimittel:

Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Angststörungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Angststörungen einnehmen bzw. anwenden, wie z. B.:

- Arzneimittel mit der Bezeichnung SSRI („selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer“) wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram;
- Arzneimittel mit der Bezeichnung SNRI („Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer“) wie Venlafaxin, Duloxetin (können zur Entwicklung des Serotonin-Syndroms führen und sind daher mit Vorsicht anzuwenden).

Arzneimittel, die den Herzschlag beeinflussen können

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, die sich auf den Herzschlag auswirken. Das ist deshalb wichtig, weil sie ein Herzrhythmusproblem hervorrufen könnten, wenn sie zusammen mit Aloxi angewendet werden. Dazu gehören:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen wie Amiodaron, Nifedipin, Chinidin;
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Moxifloxacin, Erythromycin;
- Arzneimittel zur Behandlung von schwerwiegenden psychischen Störungen wie Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Thioridazin;
- ein Arzneimittel gegen Übelkeit und Erbrechen namens Domperidon.

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Aloxi bei Ihnen angewendet wird. Das ist deshalb wichtig, weil diese Arzneimittel ein Herzrhythmusproblem hervorrufen könnten, wenn sie zusammen mit Aloxi angewendet werden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein, wird Ihr Arzt Ihnen Aloxi nicht geben, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Aloxi dem ungeborenen Kind schaden kann.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aloxi in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels kann es Ihnen schwindelig werden oder Sie können sich müde fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Aloxi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Aloxi bei Ihnen angewendet?

Aloxi wird Ihnen normalerweise von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben.

- Sie erhalten das Arzneimittel etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie.

Erwachsene

- Die empfohlene Aloxi-Dosis beträgt 250 Mikrogramm.
- Das Arzneimittel wird Ihnen als Injektion in eine Vene gegeben.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat bis zu 17 Jahren)

- Der Arzt wird anhand des Körpergewichts die richtige Dosis festlegen.
- Die Höchstdosis beträgt 1.500 Mikrogramm.
- Aloxi wird als Tropfinfusion gegeben (d. h. als eine langsame Infusion in eine Vene).

Es wird nicht empfohlen, Aloxi in den Tagen nach der Chemotherapie anzuwenden, es sei denn, Sie erhalten einen weiteren Chemotherapie-Zyklus.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- Allergische Reaktion – Zu den Anzeichen können Anschwellen der Lippen, des Gesichts, der Zunge oder des Rachens, Atembeschwerden oder Kreislaufzusammenbruch gehören; außerdem kann es zu einem juckenden Hautausschlag mit Quaddelbildung (Nesselfieber) kommen. Dies ist sehr selten und kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

Erwachsene

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Verstopfung, Durchfall.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Venenverfärbung und Venenerweiterung
- ungewohnt gehobene Stimmung oder Angstgefühle
- Schläfrigkeit oder Schlafstörungen

- Appetitminderung oder Appetitverlust
- Schwäche, Müdigkeitsgefühl, Fieber oder grippeähnliche Beschwerden
- Taubheitsgefühl, brennendes Gefühl, Kribbeln oder „ Ameisenlaufen“ auf der Haut
- juckender Hautausschlag
- Sehstörungen oder Augenreizung
- Bewegungskrankheit
- Ohrensausen
- Schluckauf, Blähungen, Mundtrockenheit oder Verdauungsstörungen
- Bauchschmerzen
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Gelenkschmerzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Tests aufgetreten sind: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutdruckanstieg oder -abfall
- Abweichungen von der normalen Herzschlagfolge oder Mangel durchblutung des Herzens
- Kaliumüberschuss oder Kaliummangel im Blut
- hohe Blutzuckerspiegel oder Zucker im Urin
- niedrige Kalziumspiegel im Blut
- hohe Spiegel des Blutfarbstoffs Bilirubin im Blut
- hohe Spiegel bestimmter Leberenzyme
- EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls)

Sehr selten: können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Brennen, Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle.

Kinder und Jugendliche:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schwindel
- ruckartige unwillkürliche Körperbewegungen
- Herzrhythmusstörungen
- Husten oder Atemnot
- Nasenbluten
- juckender Hautausschlag oder Nesselfieber
- Fieber
- Schmerzen an der Infusionsstelle.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aloxi aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nur zur einmaligen Anwendung, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aloxi enthält

- Der Wirkstoff ist Palonosetron (als Hydrochlorid). Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Palonosetron. Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Palonosetron.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumedetat, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat sowie Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure.

Wie Aloxi aussieht und Inhalt der Packung

Aloxi Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung und ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit silikonisiertem Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel erhältlich, die 5 ml der Lösung enthält. Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis.

In Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MonatJJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln Palonosetron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aloxi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aloxi beachten?
3. Wie ist Aloxi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aloxi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aloxi und wofür wird es angewendet?

Aloxi enthält den Wirkstoff Palonosetron. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet werden.

Aloxi wird bei Erwachsenen zur Vorbeugung gegen Unwohlsein (Übelkeit und Erbrechen) angewendet, die im Zusammenhang mit Behandlungen gegen Krebs, die als Chemotherapie bezeichnet werden, auftreten.

Das Arzneimittel wirkt, indem es die Wirkung einer als Serotonin bezeichneten chemischen Substanz hemmt, die bei Ihnen Übelkeit und Erbrechen verursachen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aloxi beachten?

Aloxi darf nicht eingenommen werden, wenn

- Sie allergisch gegen Palonosetron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sie dürfen Aloxi nicht einnehmen, wenn Obiges auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aloxi einnehmen, wenn

- Sie einen Darmverschluss haben oder in der Vergangenheit immer wieder an Verstopfung gelitten haben.
- Sie Herzprobleme haben oder Herzprobleme in Ihrer Familie aufgetreten sind, wie z. B. Herzrhythmusstörungen (Verlängerung des QT-Intervalls).
- die Konzentrationen bestimmter Mineralstoffe in Ihrem Blut, z. B. von Kalium und Magnesium, von der Norm abweichen und dies nicht behandelt wurde.

Kinder

Dieses Arzneimittel darf Kindern nicht gegeben werden.

Anwendung von Aloxi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Dies gilt insbesondere für die Einnahme / Anwendung folgender Arzneimittel:

Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Angststörungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Angststörungen einnehmen bzw. anwenden, wie z. B:

- Arzneimittel mit der Bezeichnung SSRI („selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer“) wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram
- Arzneimittel mit der Bezeichnung SNRI („Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer“) wie Venlafaxin, Duloxetin (können zur Entwicklung des Serotonin-Syndroms führen und sind daher mit Vorsicht anzuwenden).

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aloxi einnehmen.

Arzneimittel, die den Herzschlag beeinflussen können

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, die sich auf den Herzschlag auswirken. Das ist deshalb wichtig, weil sie ein Herzrhythmusproblem hervorrufen könnten, wenn sie zusammen mit Aloxi eingenommen werden. Dazu gehören:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen wie Amiodaron, Nicardipin, Chinidin;
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Moxifloxacin, Erythromycin;
- Arzneimittel zur Behandlung von schwerwiegenden psychischen Störungen wie Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Thioridazin;
- ein Arzneimittel gegen Übelkeit und Erbrechen namens Domperidon.

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aloxi einnehmen. Das ist deshalb wichtig, weil diese Arzneimittel ein Herzrhythmusproblem hervorrufen könnten, wenn sie zusammen mit Aloxi eingenommen werden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein, wird Ihr Arzt Ihnen Aloxi nicht geben, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Aloxi dem ungeborenen Kind schaden kann.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme / Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aloxi in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme dieses Arzneimittels kann es Ihnen schwindelig werden oder Sie können sich müde fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Aloxi enthält Sorbitol und kann Spuren von Soja enthalten

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Sorbitol (eine Zuckerart) pro Kapsel. Bitte nehmen Sie Aloxi erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Lecithin aus Soja enthalten. Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Erdnuss oder Soja sind, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein. Sie müssen sich sofort an Ihren Arzt wenden, wenn Sie Anzeichen einer allergischen Reaktion bemerken. Zu den Anzeichen können Nesselfieber, Hautausschlag, Juckreiz, Atem- oder Schluckbeschwerden, Anschwellen des Mundes, des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens sowie in manchen Fällen ein Blutdruckabfall gehören.

3. Wie ist Aloxi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel (500 Mikrogramm).
- Sie nehmen die Kapsel im Normalfall etwa 60 Minuten vor dem Beginn Ihrer Chemotherapie ein.
- Dieses Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Es wird nicht empfohlen, Aloxi in den Tagen nach der Chemotherapie einzunehmen, es sei denn, Sie erhalten einen weiteren Chemotherapie-Zyklus.

Wenn Sie eine größere Menge von Aloxi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Aloxi vergessen haben

Es ist unwahrscheinlich, dass Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen. Wenn Sie allerdings glauben, die Einnahme von Aloxi vergessen zu haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Aloxi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie Aloxi (oder andere ähnliche Arzneimittel) nicht einnehmen möchten, müssen Sie damit rechnen, dass es bei Ihnen aufgrund Ihrer Chemotherapie zu Übelkeit und/oder Erbrechen kommt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- Allergische Reaktion – Zu den Anzeichen können Anschwellen der Lippen, des Gesichts, der Zunge oder des Rachens, Atembeschwerden oder Kreislaufzusammenbruch gehören; außerdem

kann es zu einem juckenden Hautausschlag mit Quaddelbildung (Nesselfieber) kommen. Dies ist sehr selten und kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schlafstörungen
- Kurzatmigkeit
- Augenschwellungen
- Überleitungsstörung im Herzen
- Verstopfung
- Übelkeit
- hohe Spiegel des Blutfarbstoffs Bilirubin (ein Hinweis auf Leberprobleme) im Blut
- Muskelschmerzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aloxi aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aloxi enthält

- Der Wirkstoff ist Palonosetron. Jede Kapsel enthält 500 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycerolmonocaprylocaprat (Typ I), Polyglycerol-x-oleat, Glycerol, gereinigtes Wasser, Butylhydroxyanisol, Gelatine, Sorbitol, Titandioxid.

Wie Aloxi aussieht und Inhalt der Packung

Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln sind unbedruckte, hellbeige, undurchsichtige, runde bis ovale Weichkapseln, die mit einer klaren gelblichen Lösung gefüllt sind. Sie stehen in Polyamid/Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit einer oder fünf Kapseln zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MonatJJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.