

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aloxi 250 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Transparante, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aloxi is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- het voorkómen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie,
- het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

Aloxi is geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand en ouder voor:

- het voorkómen van acute misselijkheid en braken in verband met zeer emetogene kankerchemotherapie en het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met matige emetogene kankerchemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aloxi dient alleen vóór toediening van chemotherapie te worden gebruikt. Dit geneesmiddel dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onder passend medisch toezicht.

Dosering

Volwassenen

250 microgram palonosetron ongeveer 30 minuten vóór het begin van de chemotherapie toegediend als één enkele intraveneuze bolus. Aloxi dient gedurende 30 seconden te worden geïnjecteerd.

De werkzaamheid van Aloxi bij het voorkómen van door zeer emetogene chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken kan worden versterkt door een vóór de chemotherapie toegediende corticosteroïde.

Ouderen

Voor het behandelen van ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 maand tot 17 jaar):

20 microgram/kg (de maximale totale dosis mag niet hoger zijn dan 1500 microgram) palonosetron toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie van 15 minuten die ongeveer 30 minuten vóór aanvang van de chemotherapie wordt gestart.

De veiligheid en werkzaamheid van Aloxi bij kinderen jonger dan 1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Aloxi ter voorkoming van misselijkheid en braken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Geen informatie beschikbaar voor patiënten met nierziekte in de eindfase die hemodialyse ondergaan.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Daar palonosetron de transittijd in de dikke darm kan verlengen, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute intestinale obstructie na toediening onder controle gehouden te worden. Er zijn twee gevallen geweest van constipatie met fecale impactie in verband met palonosetron 750 microgram waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk was.

Op alle geteste dosisniveaus induceerde palonosetron geen klinisch relevante verlenging van het QTc-interval. Er werd een specifiek grondig QT/QTc-onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers voor definitieve gegevens die het effect van palonosetron op QT/QTc aantonen (zie rubriek 5.1).

Desondanks, zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, dient men bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of waarschijnlijk zullen krijgen voorzichtig te zijn met het gebruik van palonosetron. Deze aandoeningen doen zich voor bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis van QT-verlenging, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, brady-aritmieën, geleidingsstoornissen en bij patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen gebruiken die leiden tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te worden gecorrigeerd vóór toediening van 5-HT₃-antagonisten.

Bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten, hetzij alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)), is het serotoninesyndroom gerapporteerd. Het is raadzaam patiënten op passende wijze te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen.

Aloxi dient niet te worden gebruikt voor het voorkómen of behandelen van misselijkheid en braken gedurende de dagen na chemotherapie, indien dit geen verband houdt met een andere toediening van chemotherapie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palonosetron wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. Op basis van *in vitro* onderzoeken remt of induceert palonosetron cytochroom P450 iso-enzym niet bij klinisch relevante concentraties.

Chemotherapeutica

In preklinische onderzoeken werd antitumorwerking van de vijf geteste chemotherapeutica (cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine en mitomycine C) niet geremd door palonosetron.

Metoclopramide

In een klinisch onderzoek werd geen significante farmacokinetische interactie getoond tussen één enkele intraveneuze dosis palonosetron en steady-state concentratie van orale metoclopramide, een CYP2D6-remmer.

CYP2D6-inductoren en remmers

In een populatiefarmacokinetische analyse is aangetoond dat er geen significant effect was op palonosetronklaring bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-inductoren (dexametason en rifampicine) en remmers (inclusief amiodaron, celecoxib, chloorpromazine, cimetidine, doxorubicine, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, kinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline of terbinafine).

Corticosteroïden

Palonosetron is veilig toegediend met corticosteroïden.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) is het serotoninesyndroom gerapporteerd.

Andere geneesmiddelen

Palonosetron is veilig toegediend met analgetica, anti-emetica/nauseantica, antispasmodica en anticholinergica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor palonosetron zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring met palonosetron bij menselijke zwangerschappen. Daarom dient palonosetron niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij de arts van mening is dat het noodzakelijk is.

Borstvoeding

Daar er geen informatie is over uitscheiding van palonosetron in moedermelk, dient het geven van borstvoeding tijdens de behandeling gestopt te worden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van palonosetron op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar palonosetron duizeligheid, somnolentie of vermoeidheid kan induceren dienen patiënten gewaarschuwd te worden wanneer zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen met een dosis van 250 microgram (633 patiënten in totaal) waren de meest opgemerkte bijwerkingen, tenminste mogelijk in verband met Aloxi, hoofdpijn (9%) en constipatie (5%).

In de klinische onderzoeken werden de volgende bijwerkingen opgemerkt als mogelijk of waarschijnlijk in verband met Aloxi. Deze werden geclassificeerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Zeer zelden ($< 1/10.000$) voorkomende bijwerkingen werden post-marketing gerapporteerd.

Binnen elke frequentiegroepering worden reacties hieronder in afnemende ernst gepresenteerd.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeer zelden voorkomende bijwerkingen ° ($< 1/10.000$)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid, anafylaxie, anafylactische/ anafylactoïde reacties en shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie, metabole stoornissen, hypocalciëmie, hypokaliëmie, anorexia, hyperglykemie, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Angst, euforische stemming	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Somnolentie, slapeloosheid, paresthesie, hypersomnie, perifere sensorische neuropathie	
Oogaandoeningen		Oogirritatie, amblyopie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Bewegingsziekte, tinnitus	
Hartaandoeningen		Tachycardie, bradycardie, extrasystolen, myocardischemie, sinustachycardie, sinusaritmie, supraventriculaire extrasystolen	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie, aderverkleuring, aderopzwellings	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hik	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie diarree	Dyspepsie, abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie	

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)	Zeer zelden voorkomende bijwerkingen ° (<1/10.000)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritische uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, glycosurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pyrexie, vermoeidheid, warm hebben, op griep lijkende ziekte	Injectieplekreactie*
Onderzoeken		Verhoogde transaminasen- elektrocardiogram QT verlengd	

° Aan de hand van post-marketing ervaring

* Omvat het volgende: branden, induratie, ongemak en pijn

Pediatrische patiënten

In pediatriesch klinisch onderzoek naar het voorkómen van misselijkheid en braken geïnduceerd door matige of zeer emetogene chemotherapie ontvingen 402 patiënten een enkelvoudige dosis palonosetron (3, 10 of 20 µg/kg). De volgende vaak of soms voorkomende bijwerkingen werden voor palonosetron gemeld. Er werd geen enkele bijwerking gemeld met een frequentie van >1%.

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dyskinesie
Hartaandoeningen		Elektrocardiogram QT verlengd geleidingsstoornis, sinustachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, dyspneu, epistaxis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische dermatitis, pruritus huidaandoening, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, pijn op de infusieplek, reactie op de infusieplek, pijn

De bijwerkingen werden beoordeeld bij pediatrische patiënten die maximaal 4 cycli chemotherapie met palonosetron ontvingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen zijn doses van maximaal 6 mg gebruikt. De hoogste dosisgroep vertoonde een soortgelijke incidentie van bijwerkingen in vergelijking met de andere dosisgroepen en er werden geen andere dosisreactie-effecten opgemerkt. In het onwaarschijnlijke geval van overdosering met Aloxi, dient dit behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn geen dialyse-onderzoeken uitgevoerd; gezien het grote distributievolume is dialyse waarschijnlijk echter geen effectieve behandeling voor Aloxi- overdosering.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in pediatrie klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica/nauseantica, serotonine (5HT₃)-antagonisten, ATC-code: A04AA05

Palonosetron is een selectieve hoge-affiniteitsreceptorantagonist van de 5HT₃-receptor.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met in totaal 1.132 patiënten die matig emetogene chemotherapie ontvingen die cisplatine ≤ 50 mg/m², carboplatine, cyclofosfamide ≤ 1.500 mg/m² en doxorubicine > 25 mg/m² inhiel, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg (halfwaardetijd 4 uur) of dolasetron 100 mg (halfwaardetijd 7,3 uur) die op dag 1 zonder dexamethason intraveneus werd toegediend.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met in totaal 667 patiënten die zeer emetogene chemotherapie ontvingen die cisplatine ≥ 60 mg/m², cyclofosfamide > 1.500 mg/m² en dacarbazine inhiel, werd palonosetron 250 microgram en 750 microgram vergeleken met ondansetron 32 mg die op dag 1 intraveneus werd toegediend. Dexamethason werd bij 67% van de patiënten voorafgaand aan chemotherapie profylactisch toegediend.

De centrale onderzoeken zijn niet ontworpen voor het bepalen van de werkzaamheid van palonosetron bij pas na enige tijd optredende misselijkheid en braken. De anti-emetische werkzaamheid werd opgemerkt gedurende 0-24 uur, 24-120 uur en 0-120 uur. Resultaten voor de gepoolde onderzoeken op matig emetogene chemotherapie en voor het onderzoek naar zeer emetogene chemotherapie zijn in de volgende tabellen samengevat.

Palonosetron was niet inferieur versus de comparatoren in de acute emesefase zowel in matig als zeer emetogene gevallen.

Hoewel vergelijkbare werkzaamheid van palonosetron in meerdere cycli niet is aangetoond tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken, gingen 875 patiënten die deelnamen aan de drie 3-fasentrials door in een open-label veiligheidsonderzoek en werden gedurende maximaal 9 extra chemotherapiecycli behandeld met palonosetron 750 microgram. De algehele veiligheid werd gedurende alle cycli in stand gehouden.

Tabel 1: Percentage van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase in het matige emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Aloxi 250 mcg (n= 189)	Ondansetron 32 milligram (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				97,5% Ci^b
0 – 24 uur	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 – 120 uur	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 – 120 uur	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Volledige controle (Volledige controle en slechts milde misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 uur	66,7	50,3	16,4	< 0,001
0 – 120 uur	63,0	44,9	18,1	< 0,001
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 uur	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 uur	45,0	36,2	8,8	NS

a Behandelingsintentie-cohort

b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan –15% toont non-inferioriteit aan tussen Aloxi en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$

Tabel 2: Percentage van patiënten^a die responderen per behandelingsgroep en fase in het matig emetogene chemotherapie-onderzoek versus dolasetron.

	Aloxi 250 mcg (n= 185)	Dolasetron 100 milligram (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)			97,5% CI^b	
0 – 24 uur	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 uur	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 uur	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Volledige controle (Volledige respons en slechts milde misselijkheid)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 uur	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 uur	41,8	30,9	10,9	0,027
Geen misselijkheid (Likert-schaal)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 uur	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 uur	33,9	22,5	11,4	0,014

a Behandelingsintentie-cohort

b De onderzoeken werden ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan –15% toont non-inferioriteit aan tussen Aloxi en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Tabel 3: Percentage van patiënten^a die responderen per behandelingsgroep en fase in het sterk emetogene chemotherapie-onderzoek versus ondansetron.

	Aloxi 250 mcg (n= 223)	Ondansetron 32 milligram (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)			97,5% CI^b	
0 – 24 uur	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 uur	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 uur	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Volledige controle (Volledige respons en slechts milde misselijkheid)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 uur	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 uur	37,7	29,0	8,7	NS
Geen misselijkheid (Likert-schaal)			p-waarde^c	
0 – 24 uur	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 uur	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 uur	33,6	32,1	1,5	NS

a Behandelingssintentie-cohort

b De onderzoeken werden ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens meer dan –15% toont non-inferioriteit aan tussen Aloxi en comparator.

c Chi-squaretest. Significantieniveau op $\alpha=0,05$.

Het effect van palonosetron op bloeddruk, hartslag en ECG-parameters inclusief QTc waren vergelijkbaar met ondansetron en dolasetron in CINV klinische onderzoeken. In niet-klinische onderzoeken beschikt palonosetron over het vermogen ionenkanalen te blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en repolarisatie en de duur van het werkingspotentieel te verlengen. Het effect van palonosetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd onderzoek bij volwassen mannen en vrouwen. Het doel was het evalueren van de ECG-effecten van IV toegediende palonosetron in enkele doses van 0,25, 0,75 of 2,25 mg bij 221 gezonde proefpersonen. Het onderzoek toonde geen effect op de duur van het QT/QTc-interval aan, evenmin als elk ander ECG-interval in doses tot maximaal 2,25 mg. Er werden geen significante veranderingen op de hartslag, atrioventriculaire (AV) conductie en cardiale hartrepolarisatie gezien.

Pediatrie patiënten

Voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV):

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 3 µg/kg en 10 µg/kg werd in het eerste klinische onderzoek onderzocht bij 72 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (12 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (31 patiënten) en 12 tot 17 jaar oud (29 patiënten), die zeer of matig emetogene chemotherapie ontvingen. Dit leidde op geen van de dosisniveaus tot veiligheidsproblemen. De primaire werkzaamheidsvariabele was het aantal patiënten met een volledige respons (CR, gedefinieerd als geen emetische episode en geen reddingsmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na aanvang van de toediening van chemotherapie. De werkzaamheid na palonosetron 10 µg/kg in vergelijking met palonosetron 3 µg/kg was respectievelijk 54,1% en 37,1%.

De werkzaamheid van Aloxi voor het voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken bij pediatrie kankerpatiënten werd aangetoond in een tweede hoofdonderzoek naar non-inferioriteit waarin een enkelvoudige intraveneuze infusie van palonosetron vergeleken werd met een intraveneuze behandeling met ondansetron. In totaal werden 493 pediatrie patiënten in de leeftijd

van 64 dagen tot 16,9 jaar die matig (69,2%) of zeer emetogene chemotherapie (30,8%) kregen, behandeld met palonosetron 10 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) of ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale totale dosis 32 mg) 30 minuten vóór aanvang van de emetogene chemotherapie gedurende Cyclus 1. De meeste patiënten waren niet chemotherapie-naïef (78,5%) over alle behandelingsgroepen heen. De emetogene chemotherapie die werd toegediend, bestond uit doxorubicine, cyclofosfamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine en daunorubicine. Bij 55% van de patiënten werden adjuvante corticosteroïden, waaronder dexamethason, samen met de chemotherapie toegediend. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de Complete Respons in de acute fase van de eerste cyclus chemotherapie, gedefinieerd als geen braken, geen kokhalzen en geen noodmedicatie in de eerste 24 uur na aanvang van de chemotherapie. De werkzaamheid was gebaseerd op het aantonen van non-inferioriteit van intraveneuze palonosetron ten opzichte van intraveneuze ondansetron. De criteria voor non-inferioriteit werden bereikt als de ondergrens van het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het Complete Responspercentage van intraveneuze palonosetron min intraveneuze ondansetron boven -15% lag. In de groepen met palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg en ondansetron was het aantal patiënten met CR_{0-24u} 54,2%, 59,4% en 58,6%. Aangezien het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval (voor stratum aangepaste Mantel-Haenszel test) van het verschil in CR_{0-24u} tussen palonosetron 20 µg/kg en ondansetron [-11,7%, 12,4%] was, toonde de dosis palonosetron 20 µg/kg non-inferioriteit ten opzichte van ondansetron aan.

Hoewel dit onderzoek aantoonde dat pediatrie patiënten een hogere dosis palonosetron dan volwassenen nodig hebben ter voorkoming van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, komt het veiligheidsprofiel overeen met het profiel dat voor volwassenen werd vastgesteld (zie rubriek 4.8). In rubriek 5.2 wordt farmacokinetische informatie verstrekt.

Voorkómen van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB):

Er werden twee pediatrie onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 1 µg/kg en 3 µg/kg werd in het eerste klinische onderzoek vergeleken bij 150 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (7 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (96 patiënten) en 12 tot 16 jaar oud (47 patiënten), die een electieve chirurgische ingreep ondergingen. Dit leidde in geen van de behandelingsgroepen tot veiligheidsproblemen. Het aantal patiënten zonder emesis gedurende 0-72 uur postoperatief na palonosetron 1 µg/kg of 3 µg/kg (88% vs 84%) was vergelijkbaar.

Het tweede pediatrie onderzoek was een multicentrisch, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in parallele groepen met een enkelvoudige dosis waarin intraveneuze palonosetron (1 µg/kg, max. 0,075 mg) vergeleken werd met intraveneuze ondansetron. In totaal namen 670 pediatrie chirurgische patiënten in de leeftijd van 30 dagen tot 16,9 jaar deel aan het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, namelijk de Complete Respons (CR: geen braken, geen kokhalzen en geen anti-emetische noodmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na de operatie, werd bereikt bij 78,2% van de patiënten in de groep met palonosetron en 82,7% in de groep met ondansetron. Rekening houdend met de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van -10% was het statistische betrouwbaarheidsinterval voor non-inferioriteit, berekend op basis van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltest, voor het verschil in het primaire eindpunt, namelijk de complete respons (CR), [-10,5; 1,7%]. Er werd dus geen non-inferioriteit aangetoond. In geen enkele behandelingsgroep waren er nieuwe veiligheidsbezwaren.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrie patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening wordt een aanvankelijke daling in de plasmaconcentraties gevolgd door een trage eliminatie uit het lichaam met een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en gebied onder de

concentratietijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) zijn gewoonlijk dosis-proportioneel over het dosisbereik van 0,3–90 µg/kg bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten.

Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eens per twee dagen voor 3 doses aan 11 patiënten met testikelkanker was de gemiddelde (\pm SD) verhoging in plasmaconcentratie vanaf Dag 1 tot Dag 5 $42 \pm 34\%$. Na intraveneuze toediening van palonosetron 0,25 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen aan 12 gezonde proefpersonen was de gemiddelde (\pm SD) verhoging in plasmapalonosetronconcentratie vanaf Dag 1 tot Dag 3 $110 \pm 45\%$.

Farmacokinetische simulaties geven aan dat de totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) van 0,25 mg intraveneuze palonosetron gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags toegediend overeen kwam met een enkele intraveneuze dosis van 0,75 mg, hoewel C_{max} van de 0,75 mg enkele dosis hoger was.

Distributie

Palonosetron in de aanbevolen dosis wordt wijd verspreid in het lichaam met een distributievolume van ongeveer 6,9 tot 7,9 l/kg. Ongeveer 62% van palonosetron wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Palonosetron wordt via een dubbele route uitgescheiden, ongeveer 40% wordt uitgescheiden via de nier en met ongeveer 50% gemetaboliseerd om twee primaire metabolieten te vormen die minder dan 1% van de 5HT₃-receptorantagonistwerking van palonosetron hebben. *In vitro* metabolisme-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP2D6 en in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 iso-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Klinische farmacokinetische parameters verschillen echter niet aanzienlijk tussen slechte en extensieve metabolieten van CYP2D6-substraten. Palonosetron remt of induceert geen cytochroom P450 iso-enzymen in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na een enkele intraveneuze dosis van 10 microgram/kg [¹⁴C]-palonosetron, werd ongeveer 80% van de dosis binnen 144 uur teruggevonden in de urine waarbij palonosetron ongeveer 40% van de toegediende dosis als onveranderde werkzame stof vertegenwoordigde. Na een enkele intraveneuze bolusinjectie bij gezonde proefpersonen was de totale lichaamsklaring van palonosetron 173 ± 73 ml/min en renale klaring 53 ± 29 ml/min. De lage totale lichaamsklaring en het hoge distributievolume resulteerden in een terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 40 uur. Tien procent van de patiënten hebben een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaarde van meer dan 100 uur.

Farmacokinetica bij speciale populaties

Ouderen

Leeftijd is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten.

Geslacht

Geslacht is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing op basis van geslacht is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens voor een enkelvoudige dosis van intraveneuze Aloxi werden verkregen op basis van een subgroep pediatrische kankerpatiënten (n=280) die 10 µg/kg of 20 µg/kg ontvingen. Wanneer de dosis van 10 µg/kg naar 20 µg/kg werd verhoogd, werd een dosisproportionele verhoging in de gemiddelde AUC waargenomen. Na een intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis Aloxi 20 µg/kg waren de piekplasmaconcentraties (C_T) die op het einde van de 15 minuten durende infusie werden gemeld, sterk verschillend in alle leeftijdsgroepen en hadden de neiging om lager te zijn bij patiënten <6 jaar in vergelijking met oudere pediatrische patiënten. De mediane halfwaardetijd was

29,5 uur bij alle leeftijdsgroepen en varieerde van ongeveer 20 tot 30 uur bij de verschillende leeftijdsgroepen na toediening van 20 µg/kg.

De totale lichaamsklaring (l/u/kg) bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen. Er zijn geen schijnbare verschillen in het distributievolume wanneer dit wordt uitgedrukt in l/kg.

Tabel 4. Farmacokinetische parameters bij pediatrische kankerpatiënten na intraveneuze infusie van Aloxi bij 20 µg/kg gedurende 15 minuten en bij volwassen kankerpatiënten die doses van 3 en 10 µg/kg palonosetron via intraveneuze bolus toegediend kregen.

	Pediatrische kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	<2j	2 tot <6j	6 tot <12j	12 tot <17j	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , u·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} , uur	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
Klaring ^c , l/u/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)
Distributievolume ^{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 Farmacokinetische parameters uitgedrukt als Geometrisch Gemiddelde (CV) behalve voor T_{1/2}, welke mediane waarden zijn.

^b Farmacokinetische parameters uitgedrukt als rekenkundig gemiddelde (SD)

^c Bij pediatrische patiënten werden de klaring en het distributievolume aangepast voor gewicht en berekend op basis van beide doseringsgroepen van 10 µg/kg en 20 µg/kg. Voor de volwassenen worden de verschillende doseringsniveaus aangeduid in de titelkolom.

^d V_{ss} wordt gerapporteerd voor pediatrische kankerpatiënten, terwijl V_z gerapporteerd wordt voor volwassen kankerpatiënten.

Nierfunctiestoornis

Milde tot matige nierfunctiestoornis heeft geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. Ernstige nierfunctiestoornis verlaagt de renale klaring, maar totale lichaamsklaring bij deze patiënten is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij dialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met de gezonde proefpersonen heeft leverfunctiestoornis geen aanzienlijke invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en gemiddelde systemische blootstelling van palonosetron verhoogd is bij de proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis, rechtvaardigt dit geen dosisverlaging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Niet-klinische onderzoeken geven aan dat palonosetron alleen in zeer hoge concentraties ijzerkanalen kan blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en herpolarisatie en verlengen de mogelijke duur van de werking.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (zie rubriek 4.6).

Palonosetron is niet mutageen. Gedurende twee jaar dagelijks toegepaste hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis ten minste 30 keer de menselijke therapeutische blootstelling overschrijdt) heeft een hoger percentage levertumoren, endocriene neoplasma's (in schildklier, hypofyse, pancreas, medullis adrenalis) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen veroorzaakt. De onderliggende mechanismen zijn niet volledig doorgrond, maar in verband met de gebruikte hoge doses en daar Aloxi bij mensen bedoeld is voor één enkele toepassing, worden deze bevindingen niet relevant geacht voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Dinatriumedetaat
Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na het openen van de injectieflacon onmiddellijk gebruiken en ongebruikte oplossing weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met gesiliconiseerde chlorobutylrubberstop en aluminium dop.
Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon met daarin 5 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/306/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2005

Datum van laatste verlenging: 23 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aloxi 500 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 500 microgram palonosetron (als hydrochloride).

Hulpstof(fen):

Elke capsule bevat 7 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Lichtbeige, opake, ronde tot ovale, zachte gelatinecapsules zonder opschrift, gevuld met een transparante gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aloxi is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor het voorkómen van misselijkheid en braken in verband met matig emetogene kankerchemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aloxi dient alleen vóór toediening van chemotherapie te worden gebruikt.

Dosering

Volwassenen

500 microgram palonosetron ongeveer één uur vóór het begin van de chemotherapie oraal toegediend.

Ouderen

Voor het behandelen van ouderen is geen doseringsaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aloxi bij kinderen zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.
Er is geen informatie beschikbaar voor patiënten met nierziekte in de eindfase die hemodialyse ondergaan.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.
Aloxi kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Daar palonosetron de transitijd in de dikke darm kan verlengen, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute intestinale obstructie na toediening onder controle gehouden te worden. Er zijn twee gevallen geweest van constipatie met fecale impactie in verband met palonosetron 750 microgram waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk was.

Op alle geteste dosisniveaus induceerde palonosetron geen klinisch relevante verlenging van het QT-gecorrigeerde interval. Er werd een specifiek grondig QT/QTc-onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers voor definitieve gegevens die het effect van palonosetron op QT/QTc aantonen. (zie rubriek 5.1).

Desondanks, zoals met andere 5-HT₃ antagonisten, dient men bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of waarschijnlijk zullen krijgen voorzichtig te zijn met het gebruik van palonosetron. Deze aandoeningen doen zich voor bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis van QT-verlenging, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, brady-aritmieën, geleidingsstoornissen en bij patiënten die anti-aritmica of andere geneesmiddelen gebruiken die leiden tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te worden gecorrigeerd vóór toediening van 5-HT₃-antagonisten.

Bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten, hetzij alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)), is het serotoninesyndroom gerapporteerd. Het is raadzaam patiënten op passende wijze te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen.

Aloxi dient niet te worden gebruikt voor het voorkómen of behandelen van misselijkheid en braken gedurende de dagen na chemotherapie, indien dit geen verband houdt met een andere toediening van chemotherapie.

Aloxi bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Aloxi-capsules kunnen ook sporen van lecithine bevatten, verkregen uit soja. Daarom dienen patiënten met bekende overgevoeligheid voor pinda of soja nauwlettend te worden gemonitord op tekenen van een allergische reactie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palonosetron wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. Op basis van *in vitro* onderzoeken remt of induceert palonosetron cytochroom P450 iso-enzym niet bij klinisch relevante concentraties.

Chemotherapeutica

In preklinische onderzoeken werd anti-tumorwerking van de vijf geteste chemotherapeutica (cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine en mitomycine C) niet geremd door palonosetron.

Metoclopramide

In een klinisch onderzoek werd geen significante farmacokinetische interactie getoond tussen één enkele intraveneuze dosis palonosetron en steady-state concentratie van orale metoclopramide, een CYP2D6-remmer.

CYP2D6-inductoren en -remmers

In een populatiefarmacokinetische analyse is aangetoond dat er geen significant effect was op palonosetronklaring bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-inductoren (dexametason en rifampicine) en -remmers (inclusief amiodaron, celecoxib, chloorpromazine, cimetidine, doxorubicine, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, kinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline of terbinafine).

Corticosteroïden

Palonosetron is veilig toegediend met corticosteroïden.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) is het serotoninesyndroom gerapporteerd.

Andere geneesmiddelen

Palonosetron is veilig toegediend met analgetica, anti-emetica/nauseantica, antispasmodica en anticholinergica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor palonosetron zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (zie rubriek 5.3). Er is geen ervaring met palonosetron bij menselijke zwangerschappen zodat palonosetron niet gebruikt dient te worden bij zwangere vrouwen tenzij de arts van mening is dat het noodzakelijk is.

Borstvoeding

Daar er geen informatie is over uitscheiding van palonosetron in moedermelk, dient het geven van borstvoeding tijdens de behandeling gestopt te worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van palonosetron op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar palonosetron duizeligheid, somnolentie of vermoeidheid kan induceren, dienen patiënten gewaarschuwd te worden wanneer zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinische onderzoeken bij een dosis van 500 microgram (161 patiënten in totaal) was de meest opgemerkte bijwerking, tenminste mogelijk in verband met Aloxi, hoofdpijn (3,7%).

In de klinische onderzoeken werden de volgende bijwerkingen opgemerkt als mogelijk of waarschijnlijk in verband met Aloxi. Deze werden geclassificeerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$).

Systeem/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Psychische stoornissen		Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Oogaandoeningen		Oogzwelling
Hartaandoeningen		Eerstegraads atrioventriculair blok, tweedegraads atrioventriculair blok
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen		Constipatie, misselijkheid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie
Onderzoeken		Bloedbilirubine verhoogd

Bij postmarketing zijn zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van overgevoeligheidsreacties opgetreden met palonosetronoplossing voor injectie voor intraveneus gebruik.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Tijdens klinisch onderzoek zijn doses van maximaal 6 mg gebruikt. De hoogste dosisgroep vertoonde een soortgelijke incidentie van bijwerkingen in vergelijking met de andere dosisgroepen en er werden geen andere dosisreactie-effecten opgemerkt. In het onwaarschijnlijke geval van overdosering met Aloxi, dient dit behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn geen dialyse-onderzoeken uitgevoerd, gezien het grote distributievolume is dialyse waarschijnlijk echter geen effectieve behandeling voor Aloxi- overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica, serotonine (5HT₃) antagonisten, ATC-code: A04AA05

Palonosetron is een selectieve hoge-affiniteitsreceptorantagonist van de 5HT₃-receptor.

In een multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind actieve controle klinisch onderzoek met 635 patiënten die op het punt staan matig emetogene kankerchemotherapie te ontvangen. Een enkele dosis van 250 mcg, 500 mcg of 750 mcg orale palonosetroncapsules die één uur vóór matig emetogene chemotherapie werd gegeven, werd vergeleken met een enkele dosis van 250 mcg intraveneuze Aloxi, die 30 minuten vóór chemotherapie werd gegeven. Patiënten werden gerandomiseerd voor hetzij

dexamethason of placebo naast hun toegewezen behandeling. De meerderheid van patiënten in het onderzoek waren vrouwen (73 %), blank (69 %) en naïef met betrekking tot eerdere chemotherapie (59 %). De anti-emetische werkzaamheid werd gedurende 0-24 uur, 24-120 uur en 0-120 uur geobserveerd.

De werkzaamheid was gebaseerd op het aantonen van een non-inferioriteit van orale palonosetrondoses in vergelijking met de goedgekeurde intraveneuze formulering. Aan de non-inferioriteitscriteria werd voldaan wanneer de ondergrens van het tweezijdige 98,3 % betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in volledige responspercentages van een orale dosis palonosetron minus goedgekeurde intraveneuze formulering groter was dan -15 %. De non-inferioriteitsmarge was 15 %.

Zoals getoond in Tabel 1, hebben orale Aloxi-capsules 500 microgram non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van de werkzame comparator tijdens de 0 tot 24 uur en 0 tot 120 uur tijdsintervallen; gedurende de 24 tot 120 uren tijdsperiode werd echter geen non-inferioriteit aangetoond.

Hoewel vergelijkbare werkzaamheid van palonosetron in meerdere cycli niet is aangetoond tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek, werden 217 patiënten opgenomen in een multicentrum, open-label veiligheidsonderzoek en werden gedurende maximaal 4 chemotherapiecycli behandeld met palonosetroncapsules 750 microgram in een totaal van 654 chemotherapiecycli. Ongeveer 74 % van de patiënten heeft 30 minuten voorafgaand aan chemotherapie ook een enkele dosis oraal of intraveneus dexamethason ontvangen. Volledige respons is niet officieel geëvalueerd voor de herhalingscyclustoeepassing. Echter, in het algemeen kwam het anti-emetisch effect gedurende het interval van 0-24 uur overeen met de opeenvolgende herhaalde cycli en werd de algehele veiligheid gedurende alle cycli gehandhaafd.

Tabel 1: Proportie van responderende patiënten^a per behandelingsgroep en fase.

	Aloxi Oraal 500 microgram (n= 160)	Aloxi Intraveneus 250 microgram (n= 162)	Delta	
	%	%	%	
Volledige respons (Geen emese en geen reddingsmedicatie)				98,3 % BI^b
0 – 24 uur	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 uur	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 uur	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Volledige controle (Volledige controle en slechts milde misselijkheid)				p-waarde^c
0 – 24 uur	74,4	68,5	5,9	NS
24 – 120 uur	56,3	62,3	-6,0	NS
0 – 120 uur	52,5	56,2	-3,7	NS
Geen misselijkheid (Likert-schaal)				p-waarde^c
0 – 24 uur	58,8	57,4	1,4	NS
24 – 120 uur	49,4	47,5	1,9	NS
0 – 120 uur	45,6	42,6	3,0	NS

^a Behandelingsintentie-cohort

^b Het onderzoek werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen. Een ondergrens van meer dan -15 % toont niet-inferioriteit aan tussen Aloxi oraal en comparator Aloxi intraveneus.

^c Chi-square test. Significantieniveaus op alfa 0,0167 (aangepast voor meerdere vergelijkingen).

In niet-klinische onderzoeken beschikt palonosetron over het vermogen ionenkanalen te blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en repolarisatie en de duur van het werkingspotentieel te verlengen.

Het effect van palonosetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, parallel, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd onderzoek bij volwassen mannen en vrouwen. Het doel was het evalueren van de ECG-effecten van IV toegediende palonosetron in enkele doses van 0,25, 0,75 of 2,25 mg bij 221 gezonde proefpersonen. Het onderzoek toonde geen effect op de duur van het QT/QTc-interval aan, evenmin als elk ander ECG-interval in doses tot maximaal 2,25 mg. Er werden geen significante veranderingen op de hartslag, atrioventriculaire (AV) conductie en cardiale hartrepolarisatie gezien.

Pediatrische patiënten

Voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV):

De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 3 µg/kg en 10 µg/kg werd in het eerste klinische onderzoek onderzocht bij 72 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (12 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (31 patiënten) en 12 tot 17 jaar oud (29 patiënten), die zeer of matig emetogene chemotherapie ontvingen. Dit leidde op geen van de dosisniveaus tot veiligheidsproblemen. De primaire werkzaamheidsvariabele was het aantal patiënten met een volledige respons (CR, gedefinieerd als geen emetische episode en geen reddeningsmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na aanvang van de toediening van chemotherapie. De werkzaamheid na palonosetron 10 µg/kg in vergelijking met palonosetron 3 µg/kg was respectievelijk 54,1% en 37,1%.

De werkzaamheid van Aloxi voor het voorkómen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken bij pediatrische kankerpatiënten werd aangetoond in een tweede hoofdonderzoek naar non-inferioriteit waarin een enkelvoudige intraveneuze infusie van palonosetron vergeleken werd met een intraveneuze behandeling met ondansetron. In totaal werden 493 pediatrische patiënten in de leeftijd van 64 dagen tot 16,9 jaar die matig (69,2%) of zeer emetogene chemotherapie (30,8%) kregen, behandeld met palonosetron 10 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) of ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, maximale totale dosis 32 mg) 30 minuten vóór aanvang van de emetogene chemotherapie gedurende Cyclus 1. De meeste patiënten waren niet chemotherapie-naïef (78,5%) over alle behandelingsgroepen heen. De emetogene chemotherapie die werd toegediend, bestond uit doxorubicine, cyclofosfamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine en daunorubicine. Bij 55% van de patiënten werden adjuvante corticosteroiden, waaronder dexamethason, samen met de chemotherapie toegediend. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de Complete Respons in de acute fase van de eerste cyclus chemotherapie, gedefinieerd als geen braken, geen kokhalzen en geen noodmedicatie in de eerste 24 uur na aanvang van de chemotherapie. De werkzaamheid was gebaseerd op het aantonen van non-inferioriteit van intraveneuze palonosetron ten opzichte van intraveneuze ondansetron. De criteria voor non-inferioriteit werden bereikt als de ondergrens van het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het Complete Responspercentage van intraveneuze palonosetron min intraveneuze ondansetron boven -15% lag. In de groepen met palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg en ondansetron was het aantal patiënten met CR_{0-24u} 54,2%, 59,4% en 58,6%. Aangezien het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval (voor stratum aangepaste Mantel-Haenszel test) van het verschil in CR_{0-24u} tussen palonosetron 20 µg/kg en ondansetron [-11,7%, 12,4%] was, toonde de dosis palonosetron 20 µg/kg non-inferioriteit ten opzichte van ondansetron aan.

Hoewel dit onderzoek aantoonde dat pediatrische patiënten een hogere dosis palonosetron dan volwassenen nodig hebben ter voorkoming van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, komt het veiligheidsprofiel overeen met het profiel dat voor volwassenen werd vastgesteld (zie rubriek 4.8). In rubriek 5.2 wordt farmacokinetische informatie verstrekt.

Voorkómen van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB):

Er werden twee pediatrische onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van palonosetron i.v. in enkelvoudige doses van 1 µg/kg en 3 µg/kg werd in het eerste klinische onderzoek vergeleken bij 150 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen: >28 dagen tot 23 maanden (7 patiëntjes), 2 tot 11 jaar (96 patiënten) en 12 tot 16 jaar oud (47 patiënten), die een electieve chirurgische ingreep ondergingen. Dit leidde in geen van de behandelingsgroepen tot veiligheidsproblemen. Het aantal patiënten zonder emesis gedurende 0-72 uur postoperatief na palonosetron 1 µg/kg of 3 µg/kg (88% vs 84%) was vergelijkbaar.

Het tweede pediatrische onderzoek was een multicentrisch, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in parallelle groepen met een enkelvoudige dosis waarin intraveneuze palonosetron (1 µg/kg, max. 0,075 mg) vergeleken werd met intraveneuze ondansetron. In totaal namen 670 pediatrische chirurgische patiënten in de leeftijd van 30 dagen tot 16,9 jaar deel aan het onderzoek. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, namelijk de Complete Respons (CR: geen braken, geen kokhalzen en geen anti-emetische noodmedicatie) gedurende de eerste 24 uur na de operatie, werd bereikt bij 78,2% van de patiënten in de groep met palonosetron en 82,7% in de groep met ondansetron. Rekening houdend met de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van -10% was het statistische betrouwbaarheidsinterval voor non-inferioriteit, berekend op basis van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltest, voor het verschil in het primaire eindpunt, namelijk de complete respons (CR), [-10,5; 1,7%]. Er werd dus geen non-inferioriteit aangetoond. In geen enkele behandelingsgroep waren er nieuwe veiligheidsbezwaren.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt palonosetron goed geabsorbeerd, waarbij zijn absolute biologische beschikbaarheid 97 % bereikt. Na enkele orale doses met behulp van gebufferde oplossing waren gemiddelde maximale palonosetronconcentraties (C_{max}) en gebied onder de concentratietijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) dosisproportioneel over het dosisbereik van 3,0 tot 80 µg/kg bij gezonde proefpersonen.

Bij 36 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die een enkele orale dosis palonosetron capsules 500 microgram ontvingen, was de maximale plasmapalonosetronconcentratie (C_{max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (gemiddeld \pm SD) en was tijd tot maximale concentratie (T_{max}) $5,1 \pm 1,7$ uur. Bij vrouwelijke proefpersonen ($n=18$) was de gemiddelde AUC 35% hoger en was de gemiddelde C_{max} 26% hoger dan bij mannelijke proefpersonen ($n=18$).

Bij 12 kankerpatiënten die één uur vóór chemotherapie een enkele dosis palonosetron capsules 500 microgram ontvingen, was C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml en was T_{max} $5,1 \pm 5,9$ uur. De AUC was 30 % hoger bij kankerpatiënten dan bij gezonde proefpersonen.

Een maaltijd met een hoog vetgehalte was niet van invloed op de C_{max} en AUC van orale palonosetron. Daarom kunnen Aloxi-capsules ongeacht de maaltijden worden ingenomen.

Distributie

Palonosetron in de aanbevolen dosis wordt wijd verspreid in het lichaam met een distributievolume van ongeveer 6,9 tot 7,9 l/kg. Ongeveer 62 % van palonosetron wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Palonosetron wordt via een dubbele route uitgescheiden, ongeveer 40 % wordt uitgescheiden via de nier en met ongeveer 50 % gemetaboliseerd om twee primaire metabolieten te vormen die minder dan 1 % van de 5HT₃-receptorantagonistwerking van palonosetron hebben. *In vitro* metabolisme-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP2D6 en in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 iso-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Klinische farmacokinetische parameters verschillen echter niet aanzienlijk tussen slechte en extensieve metabolieten van CYP2D6-substraten. Palonosetron remt of induceert geen cytochroom P450 iso-enzymen in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na toediening van een enkele orale dosis van 750 microgram [¹⁴C]-palonosetron aan zes gezonde proefpersonen werd 85 % tot 93 % van de totale radioactiviteit uitgescheiden in urine en werd 5 % tot 8 % geëlimineerd in feces. De hoeveelheid onveranderd in de urine uitgescheiden palonosetron vertegenwoordigde ongeveer 40 % van de toegediende dosis. Bij gezonde proefpersonen die palonosetroncapsules 500 microgram ontvingen, was de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van

palonosetron 37 ± 12 uur (gemiddeld \pm SD) en bij kankerpatiënten was $t_{1/2}$ 48 ± 19 uur. Na een enkele dosis van ongeveer 0,75 mg intraveneuze palonosetron was de totale lichaamsklaring van palonosetron bij gezonde proefpersonen 160 ± 35 ml/u/kg (gemiddeld \pm SD) en was nierklaring $66,5 \pm 18,2$ ml/u/kg.

Farmacokinetica bij speciale populaties

Ouderen

Leeftijd is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten.

Geslacht

Geslacht is niet van invloed op de farmacokinetica van palonosetron. Dosisaanpassing op basis van geslacht is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens voor een enkelvoudige dosis van intraveneuze Aloxi werden verkregen op basis van een subgroep pediatrische kankerpatiënten (n=280) die 10 μ g/kg of 20 μ g/kg ontvingen. Wanneer de dosis van 10 μ g/kg naar 20 μ g/kg werd verhoogd, werd een dosisproportionele verhoging in de gemiddelde AUC waargenomen. Na een intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis Aloxi 20 μ g/kg waren de piekplasmaconcentraties (C_T) die op het einde van de 15 minuten durende infusie werden gemeld, sterk verschillend in alle leeftijdsgroepen en hadden de neiging om lager te zijn bij patiënten <6 jaar in vergelijking met oudere pediatriche patiënten. De mediane halfwaardetijd was 29,5 uur bij alle leeftijdsgroepen en varieerde van ongeveer 20 tot 30 uur bij de verschillende leeftijdsgroepen na toediening van 20 μ g/kg.

De totale lichaamsklaring (l/u/kg) bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen. Er zijn geen schijnbare verschillen in het distributievolumen wanneer dit wordt uitgedrukt in l/kg.

Tabel 2. Farmacokinetische parameters bij pediatriche kankerpatiënten na intraveneuze infusie van Aloxi bij 20 μ g/kg gedurende 15 minuten en bij volwassen kankerpatiënten die doses van 3 en 10 μ g/kg palonosetron via intraveneuze bolus toegediend kregen.

	Pediatriche kankerpatiënten ^a				Volwassen kankerpatiënten ^b	
	<2j	2 tot <6j	6 tot <12j	12 tot <17j	3,0 μ g/kg	10 μ g/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , u· μ g/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)
$t_{1/2}$, uur	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
Klaring ^c , l/u/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)
Distributievolumen ^{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 Farmacokinetische parameters uitgedrukt als Geometrisch Gemiddelde (CV) behalve voor $T_{1/2}$, welke mediane waarden zijn.

^b Farmacokinetische parameters uitgedrukt als rekenkundig gemiddelde (SD)

^c Bij pediatrie patiënten werden de klaring en het distributievolume aangepast voor gewicht en berekend op basis van beide doseringsgroepen van 10 µg/kg en 20 µg/kg. Voor de volwassenen worden de verschillende doseringsniveaus aangeduid in de titelkolom.

^d Vss wordt gerapporteerd voor pediatrie kankerpatiënten, terwijl Vz gerapporteerd wordt voor volwassen kankerpatiënten.

Nierfunctiestoornis

Milde tot matige nierfunctiestoornis heeft geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. Ernstige nierfunctiestoornis verlaagt de renale klaring, maar totale lichaamsklaring bij deze patiënten is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij dialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met de gezonde proefpersonen heeft leverfunctiestoornis geen aanzienlijke invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en gemiddelde systemische blootstelling van palonosetron verhoogd is bij de proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis, rechtvaardigt dit geen dosisverlaging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Niet-klinische onderzoeken geven aan dat palonosetron alleen in zeer hoge concentraties ijzerkanalen kan blokkeren die betrokken zijn bij ventriculaire de- en herpolarisatie en verlengen de mogelijke duur van de werking.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar uit dierproeven met betrekking tot de placentaire transfer (zie rubriek 4.6).

Palonosetron is niet mutageen. Gedurende twee jaar dagelijks toegepaste hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis ten minste 15 keer de menselijke therapeutische blootstelling overschrijdt) heeft een hoger percentage levertumoren, endocriene neoplasma's (in schildklier, hypofyse, pancreas, medullis adrenalis) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen veroorzaakt.

De onderliggende mechanismen zijn niet volledig doorgrond, maar in verband met de gebruikte hoge doses en daar Aloxi bij mensen bedoeld is voor één enkele toepassing, worden deze bevindingen niet relevant geacht voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van capsule:

Glycerol monocaprylocapraat (type I)

Polyglycerololeaat

Glycerol

Gezuiverd water

Butylhydroxyanisool

Omhuulsel van capsule:

Gelatine

Sorbitol

Glycerol

Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide/aluminium/PVC-bliester met één of vijf zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/306/003

EU/1/04/306/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2005

Datum van laatste verlenging: 23 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Helsinn Brex Pharmaceuticals Limited.
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aloxi oplossing voor injectie: aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

Aloxi zachte capsules: aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aloxi 250 microgram oplossing voor injectie
Palonosetron (als hydrochloride)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron (als hydrochloride).
Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens mannitol, dinatriumedetaat, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, water voor injectie, natriumhydroxide en zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 x 5 ml injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/306/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Aloxi 250 microgram oplossing voor injectie
Palonosetron
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aloxi 500 microgram zachte capsules
Palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 500 microgram palonosetron (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens sorbitol. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 zachte capsule.
5 zachte capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aloxi 500 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aloxi 500 microgram zachte capsules
Palonosetron

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aloxi, 250 microgram, oplossing voor injectie Palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Aloxi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aloxi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aloxi bevat de werkzame stof palonosetron. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die ‘serotonine (5HT₃) antagonisten’ worden genoemd.

Aloxi wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren en kinderen ouder dan één maand om misselijkheid en braken te helpen voorkomen wanneer zij een kankerbehandeling ondergaan die chemotherapie wordt genoemd.

Het werkt door het blokkeren van de werking van de chemische stof serotonine. Deze stof kan ervoor zorgen dat u misselijk wordt of moet braken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

U krijgt dit middel niet toegediend als een van de situaties hierboven op u van toepassing is. Als u twijfelt, zeg dit dan tegen uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u een geblokkeerde darm heeft of in het verleden herhaaldelijk last heeft gehad van obstipatie (verstopping);
- u hartproblemen heeft gehad of hartproblemen in uw familie voorkomen, zoals veranderingen in uw hartslag (‘QT-verlenging’);
- u een onbehandeld verstoord evenwicht van bepaalde mineralen, zoals kalium en magnesium, in uw bloed heeft.

Als een van de situaties hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), zeg dit dan tegen uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aloxi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Vertel het hun met name als u de volgende geneesmiddelen inneemt:

Geneesmiddelen voor depressie of angst

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u geneesmiddelen inneemt voor depressie of angst, waaronder:

- geneesmiddelen die SSRI's ('selectieve serotonineheropnameremmers') worden genoemd, zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
- geneesmiddelen die SNRI's ('serotoninenoradrenalineheropnameremmers') worden genoemd, zoals venlafaxine, duloxetine (kunnen leiden tot het ontstaan van serotoninesyndroom en men moet voorzichtig zijn met het gebruik ervan).

Geneesmiddelen die een effect kunnen hebben op uw hartslag

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u geneesmiddelen inneemt die een effect hebben op uw hartslag, omdat deze een probleem met de hartslag kunnen veroorzaken wanneer ze samen met Aloxi worden ingenomen. Dit geldt onder meer voor:

- geneesmiddelen voor hartproblemen, zoals amiodaron, nicardipine, kinidine
- geneesmiddelen voor infecties, zoals moxifloxacin, erytromycine
- geneesmiddelen voor ernstige problemen met de geestelijke gezondheid, zoals haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine
- een geneesmiddel tegen misselijkheid en braken, dat domperidon wordt genoemd.

Als een van de situaties hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), zeg het dan tegen uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, omdat deze geneesmiddelen een probleem met de hartslag kunnen veroorzaken wanneer ze samen met Aloxi worden ingenomen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Dan zal uw arts u geen Aloxi toedienen tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Dit is omdat we niet weten of Aloxi schadelijk zou kunnen zijn voor de baby.

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Aloxi wordt aangetroffen in moedermelk.

Neem, als u borstvoeding geeft, contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig of moe voelen nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen. Wanneer dit het geval is, dient u geen voertuig te besturen of gereedschap of machines te gebruiken.

Aloxi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Normaal zal een arts of verpleegkundige Aloxi toedienen.

- U krijgt dit geneesmiddel ongeveer 30 minuten vóór de start van de chemotherapie toegediend.

Volwassenen

- De aanbevolen dosering van Aloxi is 250 microgram.
- Het wordt gegeven als een injectie in een ader.

Kinderen en jongeren (1 maand tot 17 jaar)

- De arts zal de juiste dosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht.
- De maximale dosis is 1500 microgram.
- Aloxi wordt toegediend als een druppelinfuus (een langzame infusie in een ader).

Het wordt niet aanbevolen dat u dit middel toegediend krijgt in de dagen na chemotherapie, tenzij u nog een chemotherapiecycle gaat krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- allergische reactie – de tekenen kunnen de volgende zijn: zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of keel, problemen met de ademhaling of flauwte, een jeukende, bultvormige uitslag (netelroos). Dit komt zeer zelden voor: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 mensen.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de ernstige bijwerkingen hierboven opmerkt.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Volwassenen

Vaak voorkomend: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 mensen

- hoofdpijn, gevoel van duizeligheid,
- obstipatie (verstopping), diarree.

Soms voorkomend: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen

- verandering in de kleur van de ader en aderen worden groter
- zich gelukkiger voelen dan gewoonlijk of zich angstig voelen
- zich slaperig voelen of problemen hebben met slapen
- vermindering of verlies van eetlust
- zwakte, zich moe voelen, koorts of griepachtige symptomen
- dof gevoel, branderigheid, prikkende of tintelende gevoelens op de huid
- jeukende huiduitslag
- gezichtstoornis of oogirritatie
- bewegingsziekte
- oorsuizingen
- hik, winderigheid (flatulentie), droge mond of indigestie

- buikpijn
- problemen met plassen (urineren)
- gewrichtspijn.

Vertel het uw arts als u een van de bijwerkingen hierboven opmerkt.

Soms voorkomende bijwerkingen, waargenomen in tests: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen

- hoge of lage bloeddruk
- abnormale hartslag of het ontbreken van bloedstroming naar het hart
- abnormaal hoge of lage kaliumspiegels in het bloed
- hoge suikerspiegels in het bloed of suiker in de urine
- lage calciumspiegels in het bloed
- hoge spiegels van het pigment (kleurstof) bilirubine in het bloed
- hoge spiegels van bepaalde leverenzymen
- afwijkingen in een electrocardiogram ('QT-verlenging').

Zeer zelden voorkomend: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 mensen

- branderig gevoel, pijn of roodheid op de injectieplek.

Kinderen en jongeren

Vaak voorkomend: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 mensen

- hoofdpijn.

Soms voorkomend: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen

- duizeligheid
- schokkende lichaamsbewegingen
- abnormale hartslag
- hoesten of kortademigheid
- neusbloedingen
- jeukende huiduitslag of netelroos
- koorts
- pijn op de plaats van infusie.

Vertel het uw arts als u een van de bijwerkingen hierboven opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palonosetron (als hydrochloride). Elke ml oplossing bevat 50 microgram palonosetron. Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 250 microgram palonosetron.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, dinatriumedetaat, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en water voor injecties, natriumhydroxide en zoutzuur.

Hoe ziet Aloxi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aloxi oplossing voor injectie is een transparante, kleurloze oplossing en wordt geleverd in een verpakking met één Type I glazen injectieflacon met gesiliconiseerde chlorobutylrubberstop en aluminium dop, die 5 ml van de oplossing bevat. Elke injectieflacon bevat één dosis.

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon met daarin 5 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Aloxi, 500 microgram, zachte capsules Palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Aloxi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aloxi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aloxi bevat de werkzame stof palonosetron. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'serotonine (5HT₃) antagonisten' worden genoemd.

Aloxi wordt gebruikt bij volwassenen om misselijkheid en braken te helpen voorkomen wanneer zij een kankerbehandeling ondergaan die chemotherapie wordt genoemd.

Het werkt door het blokkeren van de werking van de chemische stof serotonine. Deze stof kan ervoor zorgen dat u misselijk wordt of moet braken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem dit middel niet in als een van de situaties hierboven op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als:

- u een geblokkeerde darm heeft of in het verleden herhaaldelijk last heeft gehad van obstipatie (verstopping);
- u hartproblemen heeft gehad of hartproblemen in uw familie voorkomen, zoals veranderingen in uw hartslag ('QT-verlenging');
- u een onbehandeld verstoord evenwicht van bepaalde mineralen, zoals kalium en magnesium, in uw bloed heeft.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Aloxi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het hun met name als u de volgende geneesmiddelen inneemt:

Geneesmiddelen voor depressie of angst

Vertel het uw arts of apotheker als u geneesmiddelen inneemt voor depressie of angst, waaronder:

- geneesmiddelen die SSRI's ('selectieve serotonineheropnameremmers') worden genoemd, zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
- geneesmiddelen die SNRI's ('serotoninenoradrenalineheropnameremmers') worden genoemd, zoals venlafaxine, duloxetine (kunnen leiden tot het ontstaan van serotoninesyndroom en men moet voorzichtig zijn met het gebruik ervan).

Als een van de situaties hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Geneesmiddelen die een effect kunnen hebben op uw hartslag

Vertel het uw arts of apotheker als u geneesmiddelen inneemt die een effect hebben op uw hartslag, omdat deze een probleem met de hartslag kunnen veroorzaken wanneer ze samen met Aloxi worden ingenomen. Dit geldt onder meer voor:

- geneesmiddelen voor hartproblemen, zoals amiodaron, nicardipine, kinidine
- geneesmiddelen voor infecties, zoals moxifloxacin, erytromycine
- geneesmiddelen voor ernstige problemen met de geestelijke gezondheid, zoals haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine
- een geneesmiddel tegen misselijkheid en braken, dat domperidon wordt genoemd.

Als een van de situaties hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, omdat deze geneesmiddelen problemen met de hartslag kunnen veroorzaken wanneer ze samen met Aloxi worden ingenomen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Dan zal uw arts u geen Aloxi toedienen tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Dit is omdat we niet weten of Aloxi schadelijk zou kunnen zijn voor de baby.

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Aloxi wordt aangetroffen in moedermelk.

Neem, als u borstvoeding geeft, contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig of moe voelen nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen. Wanneer dit het geval is, moet u geen voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken.

Aloxi bevat sorbitol en kan sporen van soja bevatten

Dit middel bevat 7 mg sorbitol (een type suiker) per capsule. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Aloxi kan sporen van lecithine bevatten, dat wordt verkregen uit soja. Wanneer u allergisch bent voor pinda's of soja, neem dit geneesmiddel dan niet in. Ga onmiddellijk naar uw arts wanneer u tekenen van een allergische reactie opmerkt. De tekenen kunnen zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of

keel, problemen met de ademhaling of instorting omvatten, u kunt ook een jeukende, bultvormige uitslag (netelroos) opmerken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is één capsule (500 microgram).
- Normaal neemt u de capsules ongeveer 60 minuten vóór de start van uw chemotherapie in.
- Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het wordt niet aanbevolen dat u dit middel inneemt in de dagen na chemotherapie, tenzij u nog een chemotherapiecycclus gaat krijgen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat u mogelijk te veel heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is niet waarschijnlijk dat u zult vergeten dit geneesmiddel in te nemen. Als u echter denkt dat u bent vergeten uw dosis in te nemen, informeer dan onmiddellijk uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder dit met uw arts te bespreken. Als u besluit Aloxi (of andere soortgelijke geneesmiddelen) niet in te nemen, bestaat de kans dat u als gevolg van uw chemotherapie misselijk wordt of moet braken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- allergische reactie – de tekenen kunnen de volgende zijn: zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of keel, problemen met de ademhaling of flauwte, een jeukende, bultvormige uitslag (netelroos). Dit komt zeer zelden voor: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 mensen.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de ernstige bijwerkingen hierboven opmerkt.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak voorkomend: kunnen voorkomen bij niet meer dan 1 op de 10 mensen

- hoofdpijn.

Soms voorkomend: kunnen voorkomen bij niet meer dan 1 op de 100 mensen

- slaapproblemen
- kortademigheid
- oogzwelling
- abnormale elektrische impulsen in het hart

- obstipatie (verstopping)
- misselijkheid
- hoge spiegels van het pigment (kleurstof) bilirubine (een marker voor leverproblemen) in het bloed
- spierpijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palonosetron. Elke capsule bevat 500 microgram palonosetron (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn glycerol monocaprylocapraat (type I), polyglycerololeaat, glycerol, gezuiverd water, butylhydroxyanisool, gelatine, sorbitol, titaandioxide.

Hoe ziet Aloxi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aloxi 500 microgram zachte capsules zijn lichtbeige, opake, ronde tot ovale, zachte capsules zonder opschrift, gevuld met een transparante gelige oplossing. Zij worden geleverd in polyamide/aluminium/PVC doordrukverpakkingen met één of vijf capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).