

## Aloxi

R EF

### Sobi

Kapsel, mjuk 500 mikrog

(Enfärgade, ljus beige, ogenomskinliga, runda till ovala kapslar av mjuk gelatin, fyllda med klar gulaktig vätska)

Läkemedel mot illamående och kräkning, Serotonin

### Aktiv substans:

Palonosetron

### ATC-kod:

A04AA05

Läkemedel från Sobi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 27/04/2018.*

## Indikationer

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

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

## Dosering

Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi.

### Dosering

#### Vuxna

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

### *Äldre personer*

Ingen dosjustering behövs för äldre.

### *Pediatrik population*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

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

### *Administreringssätt*

För oral användning.

Aloxi kan tas med eller utan föda.

## **Varningar och försiktighet**

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

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

Liksom i fråga om andra 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonister skall dock försiktighet iakttas vid användning av palonosetron till patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med QT-förlängning i anamnesen (den egna eller en familjemedlems), elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och överledningsstörningar samt till patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi skall korrigeras innan en 5HT<sub>3</sub>-antagonist administreras.

Det har inkommit rapporter om serotonin syndrom vid användningen av 5HT<sub>3</sub>-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende serotoninliknande syndrom rekommenderas.

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

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

## **Interaktioner**

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

#### *Kemoterapeutiska läkemedel:*

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

#### *Metoklopramid:*

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

#### *CYP2D6-inducerare och hämmare:*

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

#### *Kortikosteroider:*

Palonosetron har med bibehållen säkerhet administrerats tillsammans med kortikosteroider.

#### *Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat)*

Det har inkommit rapporter om serotonin syndrom vid samtidig användning av 5HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat).

#### *Andra läkemedel:*

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

## **Graviditet**

Kategori B:1.

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

## **Amning**

Grupp IVa.

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

## **Fertilitet**

Uppgifter om palonosetrons effekt på fertilitet saknas.

## **Trafik**

Inga studier har utförts.

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

## Biverkningar

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

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

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

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Doser på upp till 6 mg har använts i kliniska prövningar. Gruppen med den högsta dosen uppvisade liknande incidens av biverkningar jämfört med de andra dosgrupperna och inga dos-responseeffekter observerades. Om mot förmodan överdosering med Aloxi skulle inträffa, skall understödande vård ges.

Inga dialysstudier har utförts, men beroende på den stora distributionsvolymen är det osannolikt att dialys skulle kunna utgöra effektiv behandling vid överdosering av Aloxi.

## Farmakodynamik

Palonosetron är en selektiv receptorantagonist med hög affinitet för 5HT<sub>3</sub>-receptorn.

I en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterprövning med aktiv kontroll deltog 635 patienter som fick måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. En engångsdos på 250 mikrogram, 500 mikrogram eller 750 mikrogram orala palonosetronkapslar, som administrerades en timme före måttligt emetogen kemoterapi,

jämfördes med en engångsdos på 250 mikrogram intravenöst Aloxi administrerat 30 minuter före kemoterapin. Patienterna randomiserades till antingen dexametason eller placebo förutom sin tilldelade behandling. Majoriteten av patienterna i studien var kvinnor (73 %), vita (69 %) och utan tidigare kemoterapi (59 %). Den antiemetiska aktiviteten observerades under 0–24 timmar, 24–120 timmar och 0–120 timmar.

Ändamålet var att visa att orala doser av palonosetron är minst lika effektiva som den godkända intravenösa formuleringen. Kriterier för non-inferiority uppfylldes om den undre gränsen för det dubbelsidiga konfidensintervallet på 98,3 % för skillnaden i fullständig respons på oral palonosetron minus godkänd intravenös formulering var större än -15 %. Marginalen för non-inferiority var 15 %.

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

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

Tabell 1: Andel patienter<sup>a</sup> som svarade på behandling, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas

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

a Intent-to-treat-kohort

b Studien var utformad för att visa non-inferiority. En undre gräns större än -15% visar non inferiority mellan oralt Aloxi och jämförelsepreparatet intravenöst Aloxi.

c Chi-tvåtest. Signifikansnivåer vid  $\alpha=0,0167$  (justerat för flera jämförelser).

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

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

### **Pediatrik population**

#### *Förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar (CINV):*

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

Effekten av Aloxi vid förebyggande av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos pediatrika cancerpatienter visades i en andra pivotal non inferiority prövning som jämförde en intravenös engångsinfusion av palonosetron med en intravenös ondansetronregim. Totalt 493 pediatrika patienter i åldern 64 dagar till 16,9 år som fick måttligt emetogen (69,2 %) eller högemetogen (30,8 %) kemoterapi behandlades med palonosetron 10 µg/kg (högst 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (högst 1,5 mg) eller ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, högsta totala dos 32 mg) 30 minuter före start av emetogen kemoterapicykel 1. De flesta patienter var icke-naiva för kemoterapi (78,5 %) i alla behandlingsgrupper. De emetogena kemoterapier som administrerades inkluderade doxorubicin, cyklofosfamid (<1 500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin, och daunorubicin. Adjuvanta kortikosteroider, däribland dexametason, administrerades tillsammans med kemoterapi hos 55 % av patienterna. Det primära effektmåttet var fullständig respons i den akuta fasen av den första kemoterapicykeln och definierades som ingen emetisk episod och ingen akut insatt medicinering under de första 24 timmarna efter att kemoterapin påbörjats. Effekten baserades på att visa non inferiority för intravenöst palonosetron jämfört med intravenöst ondansetron. Kriterierna för non inferiority uppfylldes om den undre gränsen för konfidensintervallet på 97,5 % för skillnaden i frekvenser av fullständig respons (CR) på intravenöst palonosetron minus intravenöst ondansetron var större än -15 %. I grupperna med palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg och ondansetron var andelen patienter med CR0-24h 54,2 %, 59,4 % och 58,6 %. Eftersom konfidensintervallet på 97,5 % (stratumjusterat Mantel Haenszels test) för skillnaden i CR0-24h mellan palonosetron 20 µg/kg och ondansetron var [-11,7 %, 12,4 %], visade palonosetron-dosen 20 µg/kg non inferiority jämfört med ondansetron. Även om denna studie visade att pediatrika patienter kräver en högre palonosetron-dos än vuxna för att förebygga kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, överensstämmer säkerhetsprofilen med den fastställda profilen hos vuxna (se Biverkningar). Farmakokinetisk information ges i avsnitt Farmakokinetik.

#### *Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):*

Två pediatrika prövningar genomfördes. Säkerhet och effekt av intravenöst palonosetron i engångsdoser på 1 µg/kg och 3 µg/kg jämfördes i den första kliniska studien med 150 patienter i följande åldersgrupper > 28 dagar till 23 månader (7 patienter), 2 till 11 år (96 patienter) och 12 till 16 år (47 patienter) som

genomgick elektiv kirurgi. Inga säkerhetsproblem uppenbarade sig i någon av grupperna. Andelen patienter utan emes under perioden 0-72 timmar postoperativt var ungefär densamma efter palonosetron 1 µg/kg och 3 µg/kg (88% versus 84%).

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

Se Dosering för information om pediatrik användning.

## Farmakokinetik

### *Absorption*

Efter oral administrering absorberas palonosetron väl eftersom dess absoluta biotillgänglighet uppnår 97 %. Efter orala engångsdoser med buffrad lösning var genomsnittlig maximal palonosetronkoncentration i plasma ( $C_{max}$ ) och area under koncentrations-tidkurvan ( $AUC_{0-\infty}$ ) dosproportionella inom dosområdet 3,0-80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner, som gavs en engångsdos orala palonosetron-kapslar på 500 mikrogram, var maximal palonosetronkoncentration i plasma ( $C_{max}$ )  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD) och tid till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var  $5,1 \pm 1,7$  timmar. Hos kvinnliga försökspersoner (n=18) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig  $C_{max}$  var 26 % högre än hos manliga försökspersoner (n=18).

Hos 12 cancerpatienter, som behandlades med en oral engångsdos palonosetronkapslar på 500 mikrogram en timme före kemoterapi, var  $C_{max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml och  $T_{max}$  var  $5,1 \pm 5,9$  timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner.

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

### *Distribution*

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

### *Metabolism*

Palonosetron har två vägar för elimination: omkring 40 % elimineras via njurarna och ungefär 50 % metaboliseras till två primära metaboliter, vilka besitter mindre än 1 % av 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier in vitro har visat att CYP2D6, och i mindre utsträckning också CYP3A4- och CYP1A2-isozymer deltar i palonosetrons metabolism. Kliniska farmakokinetiska parametrar skiljer sig dock inte signifikant mellan svaga och kraftfulla metaboliserare av CYP2D6-substrat. Palonosetron varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isozymer i kliniskt relevanta koncentrationer.

### Eliminering

Efter administrering av en oral engångsdos på 750 mikrogram av [14C]-palonosetron till sex friska försökspersoner, utsöndrades 85 till 93 % av total radioaktivitet i urinen och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Mängden oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde ungefär 40 % av den tillförda dosen. Hos friska försökspersoner som gavs palonosetronkapslar på 500 mikrogram var terminal eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) för palonosetron  $37 \pm 12$  timmar (medelvärde  $\pm$  SD) och hos cancerpatienter var  $t_{1/2}$   $48 \pm 19$  timmar. Efter en engångsdos på ungefär 0,75 mg intravenöst palonosetron var totalclearance för palonosetron  $160 \pm 35$  ml/tim/kg (medelvärde  $\pm$  SD) och njurclearance  $66,5 \pm 18,2$  ml/tim/kg hos friska försökspersoner.

### Farmakokinetik i särskilda populationer

#### Äldre personer

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

#### Kön

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

#### Pediatrisk population

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

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

**Tabell 2: Farmakokinetiska parametrar hos pediatrika cancerpatienter efter intravenös infusion av Aloxi 20  $\mu$ g/kg under 15 min och hos vuxna cancerpatienter som fick palonosetron 3 och 10  $\mu$ g/kg som intravenösa bolusdoser.**

	Pediatrika cancerpatienter <sup>a</sup>				Vuxna cancerpatienter <sup>b</sup>	
	<2 år	2 till <6 år	6 till <12 år	12 till <17 år	3,0 $\mu$ g/kg	10 $\mu$ g/kg
	n=3	n=5	n=7	n=10	n=6	n=5
AUC <sub>0-∞</sub> , h· $\mu$ 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)
$t_{1/2}$ , timmar	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n=6	n=14	n=13	n=19	n=6	n=5
Clearance <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distributionsvolym <sup>c, d</sup> , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)



<sup>a</sup> Farmakokinetiska parametrar uttryckta som geometriska medelvärden (CV) utom för T<sub>1/2</sub> som är medianvärden.

<sup>b</sup> Farmakokinetiska parametrar uttryckta som aritmetiska medelvärden (SD)

<sup>c</sup> Clearance och distributionsvolym hos pediatrika patienter beräknades viktjusterade från de båda dosgrupperna 10 µg /kg och 20 µg/kg i kombination. Hos vuxna anges andra dosnivåer i kolumnrubriken.

<sup>d</sup> Vss rapporteras för pediatrika cancerpatienter, medan Vz rapporteras för vuxna cancerpatienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

## **Prekliniska uppgifter**

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

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

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

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

## **Innehåll**

Varje kapsel innehåller 500 mikrogram palonosetron (som hydroklorid).

Varje kapsel innehåller 7 mg sorbitol.

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll:*

Glycerolmonokaprylokaprat (typ I)

Polyglycerololeat

Glycerol

Renat vatten

Butylhydroxianisol

*Kapselskal:*

Gelatin

Sorbitol

Glycerol

Titandioxid

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

3 år. Inga särskilda förvaringsanvisningar. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Kapsel, mjuk 500 mikrog* Enfärgade, ljus beige, ogenomskinliga, runda till ovala kapslar av mjuk gelatin, fyllda med klar gulaktig vätska

1 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

5 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare