

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aloxi® 500 Mikrogramm Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 500 Mikrogramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Jede Kapsel enthält 7 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aloxi® soll ausschließlich vor der Verabreichung von Chemotherapeutika angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aloxi® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palonosetron wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert, die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 sind minimal an der Metabolisierung beteiligt. Auf Basis von *in vitro*-Studien hemmt Palonosetron in klinisch

relevanten Konzentrationen weder die Cytochrom P450-Isoenzyme noch induziert es sie.

Chemotherapeutika

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

Metoclopramid

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

CYP2D6-Induktoren und -Inhibitoren

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

Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Corticosteroiden war unbedenklich.

Serotonerge Wirkstoffe (z. B. SSRI und SNRI)

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

Weitere Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Palonosetron ist ein selektiver hoch affiner 5HT₃-Rezeptorantagonist.

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Palonosetron Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit hervorrufen kann, sollten die Patienten davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle oben

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Dosierungen von bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien angewendet. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeig-

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

^a Intent-to-treat-Kohorte

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

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

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

Palonosetron 1 µg/kg bzw. 3 µg/kg vergleichbar (88 % gegenüber 84 %).

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

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

Verteilung

Palonosetron wird in der empfohlenen Dosierung weitläufig im Körper verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt etwa 6,9 bis

7,9 l/kg. Etwa 62 % des Palonosetrons werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

Elimination

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

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Ältere Patienten

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

Geschlecht

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

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten nach i.v. Einmalgabe von Aloxi wurden an einem Unter Kollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen (n = 280) erhoben, die 10 µg/kg oder 20 µg/kg erhielten. Bei Steigerung der Dosis von 10 µg/kg auf 20 µg/kg wurde ein dosisproportionaler Anstieg der mittleren AUC beobachtet. Nach einmaliger intravenöser Infusion von Aloxi® 20 µg/kg waren die am Ende der 15-minütigen Infusion gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen (C₁) in allen Altersgruppen sehr unterschiedlich und bei Patienten unter 6 Jahren tendenziell niedriger als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Die mediane Halbwertszeit über alle Altersgruppen hinweg betrug 29,5 Stunden und reichte nach Gabe von 20 µg/kg in den verschiedenen Altersgruppen von etwa 20 bis zu 30 Stunden.

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

| | Kinder bzw. Jugendliche mit Krebserkrankungen ^a | | | | Erwachsene Krebspatienten ^b | |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------------------------------|----------------|
| | < 2 J. | 2 bis < 6 J. | 6 bis < 12 J. | 12 bis < 17 J. | 3,0 µg/kg | 10 µg/kg |
| | N = 3 | N = 5 | N = 7 | N = 10 | N = 6 | N = 5 |
| AUC _{0-∞} , h · µg/l | 69,0 (49,5) | 103,5 (40,4) | 98,7 (47,7) | 124,5 (19,1) | 35,8 (20,9) | 81,8 (23,9) |
| t _{1/2} , Stunden | 24,0 | 28 | 23,3 | 30,5 | 56,4 (5,81) | 49,8 (14,4) |
| | N = 6 | N = 14 | N = 13 | N = 19 | N = 6 | N = 5 |
| Clearance ^c , l/h/kg | 0,31 (34,7) | 0,23 (51,3) | 0,19 (46,8) | 0,16 (27,8) | 0,10 (0,04) | 0,13 (0,05) |
| Verteilungsvolumen ^d , l/kg | 6,08 (36,5) | 5,29 (57,8) | 6,26 (40,0) | 6,20 (29,0) | 7,91 (2,53) | 9,56 (4,21) |

- ^a PK-Parameter ausgedrückt als geometrischer Mittelwert (VK) außer bei t_{1/2}, für welche Medianwerte angegeben sind.
- ^b PK-Parameter ausgedrückt als arithmetischer Mittelwert (SD)
- ^c Clearance und Verteilungsvolumen wurden bei den Kindern und Jugendlichen aus den Dosisgruppen 10 µg/kg und 20 µg/kg gepoolt gewichtskorrigiert berechnet. Bei den Erwachsenen sind die verschiedenen Dosisstufen in der Spaltenüberschrift angegeben.
- ^d Für die Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen ist das V_{ss}, für die erwachsenen Krebspatienten das V_z angegeben.

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

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

Kapselhülle:

Gelatine
Sorbitol (Ph. Eur.)
Glycerol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt