

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Aloxi® ist indiziert:
zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Zur intravenösen Anwendung.

Erwachsene

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

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

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Aloxi® wird zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren wegen unzureichender Datenlage nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestischer Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Injektion engmaschig überwacht werden. Zwei Fälle von Obstipation mit Stuhlverhaltung, die eine stationäre Einweisung erforderlich machte, wurden in Zusammenhang mit der Gabe von 750 Mikrogramm Palonosetron berichtet. In allen untersuchten Dosierungen führte Palonosetron nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls. Zur Erarbeitung definitiver Daten zum Einfluss von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden eine speziell auf die umfassende Abklärung eventueller Auswirkungen von Palonosetron auf das QT- bzw. QTc-Intervall angelegte Studie durchgeführt. Einzelheiten siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften. Wie mit anderen 5HT₃-Antagonisten ist jedoch Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe von Palonosetron mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zu einer solchen Verlängerung neigen.

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.

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, Sertalin und Terbinafin) keine signifikante Auswirkung auf die Clearance von Palonosetron hatte.

Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Corticosteroiden war unbedenklich.

Weitere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Analgetika, Antiemetika/Antivertiginosa, Spasmolytika und Anticholinergika war unbedenklich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Palonosetron liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. 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 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. Da keine Daten zum Übergang von Palonosetron in die Muttermilch vorliegen, sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 250 Mikrogramm zu beobachtenden Nebenwirkungen (insgesamt 633 Patienten), die zumindest möglicherweise mit Aloxi® im Zusammenhang standen, Kopfschmerzen (9%) und Obstipation (5%).

In den klinischen Studien wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Aloxi® im Zusammenhang standen. Sie wurden als häufig (zwischen 1% und 10%), oder gelegentlich (zwischen 0,1% und 1% klassifiziert.

Siehe Übersicht Seite 2

Sehr seltene Fälle (< 1/10.000) von Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen am Verabreichungsort (Brennen, Verhärtung, Beschwerden und Schmerzen) wurden in Post-Marketing-Erfahrungsberichten angegeben.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Dosierungen von bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien angewendet. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigten sich ähnliche Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen wie in den anderen Dosierungsgruppen; es waren



Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen (>1/100 bis <1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (>1.000 bis <1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie, Stoffwechselstörungen, Hypokaliämie, Anorexie, Hyperglykämie, Appetitminderung
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, euphorische Stimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Hypersomnie, periphere sensorische Neuropathie
Augenerkrankungen		Augenreizung, Amblyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Kinetose, Tinnitus
Herzerkrankungen		Tachykardie, Bradykardie, Extrasystolen, Myokardischämie, Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, supraventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie, Venenverfärbung, Venendehnung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Diarrhoe	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, juckender Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenkrankungen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung, Glykosurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Pyrexie, Müdigkeit, Hitzegefühl, grippe-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen		Erhöhte Transaminasen, Elektrokardiogramm: QTVerlängerung

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 Antivertiginosa, Serotonin-(5HT₃-) Antagonisten.

ATC-Code: A04AA05

Palonosetron ist ein selektiver hoch affiner 5HT₃-Rezeptor-Antagonist. In zwei randomisierten Doppelblindstudien wurden insgesamt 1132 Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie mit ≤ 50 mg/m² Cisplatin, Carboplatin, ≤ 1500 mg/m² Cyclophosphamid und > 25 mg/m² Doxorubicin und 250 Mikrogramm oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen, die 32 mg Ondansetron (Halbwertszeit 4 Stunden) oder 100 mg Dolasetron (Halbwertszeit 7,3 Stunden) erhielten, das an Tag 1 ohne Dexamethason intravenös gegeben wurde. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden insgesamt 667 Patienten, die eine

stark emetogene Chemotherapie mit ≥ 60 mg/m² Cisplatin, > 1500 mg/m² Cyclophosphamid und Dacarbazin sowie 250 oder 750 Mikrogramm Palonosetron erhielten, mit Patienten verglichen, die 32 mg Ondansetron erhielten, das an Tag 1 intravenös gegeben wurden. Dexamethason wurde prophylaktisch vor der Chemotherapie 67 % der Patienten gegeben.

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

Siehe Tabellen 1–3 (Seite 3, 4)

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

Obwohl eine vergleichbare Wirksamkeit von Palonosetron in mehreren Zyklen in kontrollierten Studien bislang nicht gezeigt wurde, führten 875 Patienten, die in die drei Phase-III-Studien eingeschlossen worden waren, die Therapie im Rahmen einer offenen

Studie zur Sicherheit fort. Sie wurden über bis zu 9 weitere Chemotherapiezyklen mit 750 Mikrogramm Palonosetron behandelt. Die Sicherheit blieb im Verlauf aller Zyklen erhalten.

In klinischen Studien zur Indikation Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) waren die Wirkungen von Palonosetron auf Blutdruck, Herzfrequenz und EKG-Parameter einschließlich des QTc-Intervalls mit den entsprechenden Wirkungen von Ondansetron und Dolasetron vergleichbar. Nach den Befunden vorklinischer Untersuchungen besitzt Palonosetron die Fähigkeit, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle zu blockieren und die Dauer des Aktionspotenzials zu verlängern. Bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts wurde der Einfluss von Palonosetron auf das QTc-Intervall im Rahmen einer randomisierten, plazebo- und verumkontrollierten (positive Kontrolle: Moxifloxacin) Doppelblindstudie mit parallel geführten Behandlungsgruppen untersucht. Ziel der bei 221 gesunden Probanden durchgeführten Studie war die Beurteilung der EKG-Wirkungen von i.v. verabreichtem Palonosetron in Einzeldosen von 0,25, 0,75 und 2,25 mg. In dieser Studie konnte bis zu einer Dosis von 2,25 mg keine Beeinflussung der Dauer des QT- bzw. QTc-Intervalls oder eines der sonstigen EKG-Intervalle nachgewiesen werden. Bei der Herzfrequenz, atrioventrikulären (AV)


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

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

^a Intent-to-treat-Kohorte

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

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

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

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

^a Intent-to-treat-Kohorte

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

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

Überleitung und kardialen Erregungsrückbildung fanden sich keine klinisch relevanten Veränderungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Gabe folgt auf eine initiale Abnahme der Plasmakonzentrationen eine langsame Elimination aus dem Körper mit

einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) sind im Allgemeinen im gesamten Dosisbereich von 0,3–90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bei Gesunden und Krebspatienten dosisproportional.

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

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

Verteilung

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

Metabolismus

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

Elimination

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

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Ältere Patienten

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

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

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

^a Intent-to-treat-Kohorte^b Die Studie war dazu konzipiert, die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Eine Untergrenze über -15 % zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Aloxi® gegenüber der Vergleichssubstanz.^c Chi-Quadrat-Test. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

Geschlecht

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

Pädiatrische Patienten

Für Patienten unter 18 Jahren stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

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

In vorklinischen Studien wurden Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend betrachtet werden, was auf eine geringe Relevanz für den klinischen Gebrauch hindeutet.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr

hohen Konzentrationen Ionenkanäle blockieren kann, die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligt sind und die Aktionspotentialdauer verlängern kann. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Mannitol
Natriumedetat
Natriumcitrat 2 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid-Lösung
Salzsäure-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Öffnen der Ampulle nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I-Glasampulle mit silikonisiertem Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel. Erhältlich in Packungen mit 1 Ampulle mit 5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Mitvertrieb:
RIEMSER Arzneimittel AG
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
Tel.: 03 83 51 / 76-0
Fax: 03 83 51 / 3 08

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/306/001

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2009

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin