

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ALOXI**^{MD}

injection de chlorhydrate de palonosétron

Solution stérile pour injection, 0.05 mg/ml palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron), intraveineuse

capsules de chlorhydrate de palonosétron

Capsules, 0.5 mg palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron), pour voie orale

Antagoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT)₃

Thérapeutique Knight inc.
3400, boul. de Maisonneuve Ouest, bureau 1055
Montréal (Québec)
Canada H3Z 3B8

Date de l'approbation initiale :
24 novembre 2022

ALOXI^{MD} est une marque déposée de Helsinn Healthcare SA utilisée sous licence par Knight Therapeutics Inc.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
3.3 Administration.....	5
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, concentrations, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1 Populations particulières.....	9
6.1.1 Femmes enceintes	9
6.1.2 Femmes qui allaitent	9
6.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans).....	9
7 EFFETS INDÉSIRABLES	9
7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	9
7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	11
7.4 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants.....	13
7.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance.....	13
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
8.1 Aperçu	14
8.2 Interactions médicament-médicament.....	14
9 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
9.1 Mode d’action	15
9.2 Pharmacodynamie.....	16
9.3 Pharmacocinétique	16
10 CONSERVATION, STABILITÉ et mise au rebut	20
11 renseignements PHARMACEUTIQUES	21
12 ÉTUDES CLINIQUES	22
12.1 Plan et données démographiques des études	22
12.2 Résultats des études.....	27

13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	36
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution pour injection ALOXI (chlorhydrate de palonosétron) est indiquée :

- chez les adultes pour la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène
- chez les adultes pour la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène, y compris le cisplatine à forte dose
- chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans pour la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément et hautement émétogène

Les capsules ALOXI sont indiquées :

- chez les adultes pour la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (de 2 à 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution pour injection ALOXI ont été établies chez des enfants et des adolescents de 2 à 17 ans qui recevaient une chimiothérapie anticancéreuse modérément ou hautement émétogène. Les données relatives aux enfants âgés de 2 mois à 2 ans étaient limitées. Il n'existe pas de données chez les enfants de moins de 2 mois (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants; ÉTUDES CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité des capsules ALOXI chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Aucune différence globale de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (de 18 à 64 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

ALOXI est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

ALOXI ne doit être utilisé que le jour de la chimiothérapie. Une accumulation du médicament a été observée chez des sujets à qui on a administré ALOXI pendant des jours consécutifs ou une fois tous les deux jours pour trois doses. Les données d'innocuité disponibles sur l'administration répétée d'ALOXI sont limitées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacocinétique).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

ALOXI s'est avéré avoir des profils d'innocuité similaires, que ce soit lors du cycle initial ou des cycles répétés de chimiothérapie (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Solution pour injection ALOXI

Posologie chez les adultes

Une dose i.v. unique de 0,25 mg administrée au cours d'une période de 30 secondes environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

L'efficacité d'ALOXI dans la prévention des nausées et des vomissements aigus provoqués par une chimiothérapie hautement émétogène a été démontrée principalement chez les patients à qui on a administré en concomitance des corticostéroïdes en prophylaxie (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Posologie chez la population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) – une dose unique de 0,02 mg/kg (la dose totale maximale ne dépassant pas 1,5 mg) administrée en une perfusion i.v. de 15 minutes commencée environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Capsules ALOXI

Posologie chez les adultes

Une capsule de 0,5 mg administrée environ une heure avant le début de la chimiothérapie. ALOXI peut être pris avec ou sans nourriture.

3.3 Administration

Solution pour injection ALOXI

ALOXI est fourni dans un format prêt pour l'injection intraveineuse. ALOXI ne doit être mélangé avec aucun autre médicament. Rincer la tubulure de perfusion à l'aide d'une solution saline normale avant et après l'administration d'ALOXI.

Tout médicament parentéral doit, avant son administration, être examiné visuellement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y

prêtent.

4 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu à ALOXI. Le surdosage doit être pris en charge par des soins de soutien.

Une dose orale de 0,09 mg/kg de palonosétron (ce qui équivaut à une dose fixe de 6 mg chez une personne pesant 70 kg) a été administrée à 50 patients cancéreux adultes dans le cadre d'une étude d'établissement de la dose. Cette dose représente environ 12 fois la dose orale recommandée de 0,5 mg. L'incidence des effets indésirables observée dans le groupe de patients ayant reçu cette dose était comparable à celle des autres groupes de patients ayant reçu d'autres doses; aucune relation dose-effet n'a été observée.

Aucune étude sur la dialyse n'a été entreprise; cependant, étant donné le grand volume de distribution, il est improbable que la dialyse constitue un traitement efficace pour un surdosage de palonosétron.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez appeler immédiatement votre centre antipoison régional.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour injection : 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron)/5 ml (0,05 mg/ml)	Tampon citrate dans de l'eau, édétate disodique et mannitol.
Orale	Capsule : 0,5 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron)	Encre d'impression noire, hydroxyanisol butylé, gélatine, glycérine, monoglycérides et diglycérides d'acide caprylique/caprique, oléate polyglycérique, sorbitol, dioxyde de titane, eau. Peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne et de lécithine.

Solution pour injection ALOXI

ALOXI (chlorhydrate de palonosétron), à 0,25 mg (base libre) dans 5 ml, est offert sous forme de solution stérile, claire, incolore à usage unique dans des fioles en verre.

Capsules ALOXI

Les capsules ALOXI (chlorhydrate de palonosétron), à 0,5 mg (base libre), sont offertes sous forme de capsules de gélatine molle opaques de couleur beige pâle.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

Des incidences accrues statistiquement significatives de différentes tumeurs touchant le foie, la glande surrénale, la glande mammaire et autres tissus et organes ont été observées à des doses élevées de palonosétron dans une étude de cancérogénicité chez les rats. Dans l'étude sur les souris, les observations n'ont pas été attribuées au traitement par le palonosétron (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE/Cancérogénicité). Les données expérimentales indiquent que le palonosétron est non mutagène (voir TOXICOLOGIE/Génotoxicité).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc :

La prudence s'impose quand ALOXI est utilisé en concomitance avec des produits médicaux qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT (par ex., syndrome QT congénital, déséquilibre électrolytique). Il faut corriger l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie avant d'administrer un antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Dans les études non cliniques, le palonosétron possède la capacité de bloquer les canaux ioniques participant à la dépolarisation et à la repolarisation ventriculaires et de prolonger la durée du potentiel d'action (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacodynamie). À toutes les doses testées dans les études cliniques pivots sur les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie, des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été signalés dans les groupes de traitement ALOXI, mais ces cas n'étaient pas considérés comme cliniquement significatifs (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques).

Une étude approfondie des intervalles QT/QTc menée avec la moxifloxacine comme témoin positif a montré un accroissement lié à la dose depuis la valeur de départ de l'intervalle QT corrigé individuellement (QTcI) maximum, et un nombre accru de patients avec un changement de l'intervalle QTcI de 30 à 60 ms dans trois groupes posologiques de palonosétron, bien que l'effet à des doses allant jusqu'à 2,25 mg ait été inférieur à celui de la moxifloxacine. Aucun changement cliniquement significatif n'a été constaté relativement à la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et la repolarisation cardiaque (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacodynamie).

Conduite automobile et utilisation de machinerie

ALOXI peut provoquer des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Appareil digestif

Étant donné qu'ALOXI peut allonger la durée du transit dans le gros intestin, il faut, après son administration, surveiller les patients ayant des antécédents de constipation ou présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë.

Fonction hépatique

L'insuffisance hépatique n'affecte pas de manière significative la clairance organique totale des patients traités par le palonosétron intraveineux par rapport aux sujets en santé. Cependant, les demi-vies terminales du palonosétron ont augmenté chez les patients présentant des degrés modérés et sévères d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Populations particulières et états pathologiques/Insuffisance hépatique). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant quelque degré que ce soit d'insuffisance hépatique.

Fonction rénale

Une insuffisance rénale légère ou modérée n'influe pas de manière significative sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique (ASC_{0-t}) du palonosétron a augmenté d'environ 45 % chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets en santé. Des demi-vies terminales plus longues (estimées à 115 à 300 heures) ont également été signalées chez certains patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Populations particulières et états pathologiques/Insuffisance rénale). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à sévère. La pharmacocinétique du palonosétron n'a pas été étudiée chez les sujets souffrant d'une maladie rénale en phase terminale.

Sensibilité/résistance

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients qui ont présenté une hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Les réactions d'hypersensibilité suivantes ont très rarement été signalées après la commercialisation du palonosétron intraveineux : dyspnée, bronchospasme, enflure/cœdème, érythème, prurit, éruption cutanée et urticaire. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été signalée pour le palonosétron administré par voie orale.

Manifestations de type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Des cas de manifestations de type syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques, menaçant le pronostic vital, ont été signalés avec les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃, surtout lorsqu'ils étaient administrés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des altérations de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, labilité de la tension artérielle, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée).

Étant donné que ces syndromes peuvent entraîner des états menaçant le pronostic vital, il faut interrompre le traitement si de telles manifestations surviennent, et instaurer un traitement symptomatique de soutien. Si un traitement concomitant par ALOXI avec un médicament modifiant le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est cliniquement requis, on recommande une observation étroite du patient, surtout lors de la mise en route du traitement et des augmentations de dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. ALOXI ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes à moins que son utilisation soit considérée comme essentielle par le médecin (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE/Toxicité pour la reproduction).

6.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le palonosétron est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et compte tenu du potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, ainsi que du potentiel tumorigène qu'a démontré le palonosétron dans une étude de cancérogénicité chez les rats, il faut soit cesser l'allaitement, soit cesser de prendre le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE/Cancérogénicité).

6.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

Solution pour injection ALOXI

Il n'existe pas de données chez les enfants âgés de moins de 2 mois. Les données sont limitées sur l'utilisation d'ALOXI chez les patients âgés de 2 mois à 2 ans (voir INDICATIONS, ÉTUDES CLINIQUES).

Capsules ALOXI

L'innocuité et l'efficacité des capsules ALOXI n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Solution pour injection ALOXI

Les effets indésirables les plus souvent signalés chez les 633 patients adultes traités pour la prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie à l'aide d'une dose unique de 0,25 mg dans le cadre du programme d'études pivots de phase 3 sur ALOXI i.v. étaient les maux de tête (9 %) et la constipation (5 %). Les étourdissements et la diarrhée ont été signalés à une fréquence de 1 %.

Dans le cadre d'une étude menée chez des enfants, le profil d'innocuité d'ALOXI i.v. a été comparable à celui observé chez les adultes.

Capsules ALOXI

De façon similaire, les effets indésirables les plus souvent signalés chez les 161 patients adultes ayant reçu une dose de 0,5 mg de palonosétron par voie orale étaient les maux de tête (4 %) et la constipation (0,6 %).

7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Solution pour injection ALOXI

Dans des études cliniques réalisées pour la prévention des nausées et des vomissements provoqués par une chimiothérapie modérément ou hautement émétogène, 1 374 patients adultes ont reçu le palonosétron, y compris 633 patients qui ont reçu une dose unique de 0,25 mg de palonosétron. La durée de la surveillance des manifestations indésirables était de 14 jours après l'administration du médicament à l'étude pour l'ensemble des patients. Les effets indésirables étaient de fréquence et de sévérité similaires pour ALOXI et l'ondansétron ou le dolasétron. La section qui suit énumère tous les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients dans le cadre de ces études (Tableau 2). Les manifestations indésirables connues comme étant causées par la chimiothérapie, telles que les troubles des systèmes sanguin et lymphatique, n'ont pas été signalées comme des effets indésirables.

Tableau 2 – Effets indésirables¹ tirés des études sur les nausées et les vomissements provoqués par une chimiothérapie avec une fréquence d'au moins 1 % dans tous les groupes de traitement – ALOXI i.v.

Effet indésirable ¹	ALOXI 0,25 mg i.v. n = 633 (%)	Ondansétron 32 mg i.v. n = 410 (%)	Dolasétron 100 mg i.v. n = 194 (%)
Tout effet indésirable	131 (21 %)	77 (19 %)	61 (31 %)
Maux de tête	60 (9 %)	34 (8 %)	32 (16 %)
Constipation	29 (5 %)	8 (2 %)	12 (6 %)
Diarrhée	8 (1 %)	7 (2 %)	4 (2 %)
Étourdissements	8 (1 %)	9 (2 %)	4 (2 %)
Fatigue	3 (< 1 %)	4 (< 1 %)	4 (2 %)
Douleur abdominale	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	3 (2 %)
Diminution de l'appétit	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Insomnie	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)	3 (2 %)
Douleurs lombaires	0 (0 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Dermatite	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (1 %)

¹ Manifestations indésirables évaluées par les chercheurs comme étant « certainement, possiblement ou probablement » liées aux médicaments à l'étude.

Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le palonosétron i.v. lors de cycles additionnels de chimiothérapie (médiane de 2; maximum de 9) en mode ouvert, les profils d'innocuité globaux ont été comparables entre le cycle initial et les cycles répétés de chimiothérapie.

Pour connaître les effets indésirables observés dans la population pédiatrique, voir la section 7.4 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants.

Capsules ALOXI

Dans une étude clinique portant sur la prévention des nausées et des vomissements provoqués par une chimiothérapie modérément émétogène, 161 patients adultes au total ont reçu 0,5 mg de palonosétron par voie orale. La section qui suit énumère les effets indésirables liés au médicament signalés par au moins 1 % des patients de l'étude clinique.

Tableau 3 – Effets indésirables tirés de l'étude sur les nausées et les vomissements provoqués par une chimiothérapie avec une fréquence d'au moins 1 % – Capsules ALOXI

Effet indésirable ¹	0,5 mg oral n = 161 (%)	0,25 mg i.v. n = 163 (%)
Tout effet indésirable	13 (8 %)	26 (16 %)
Maux de tête	6 (4 %)	14 (9 %)
Constipation	1 (< 1 %)	5 (3 %)

¹ Manifestations indésirables évaluées par les chercheurs comme étant « certainement, possiblement ou probablement » liées aux médicaments à l'étude.

Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le palonosétron par voie orale lors de cycles additionnels de chimiothérapie (médiane de 3; maximum de 4) en mode ouvert, les profils d'innocuité globaux ont été comparables entre le cycle initial et les cycles répétés de chimiothérapie.

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Solution pour injection ALOXI

Dans le cadre d'études cliniques, les effets indésirables peu souvent signalés (moins de 1 %) suivants, évalués par les chercheurs comme étant liés au traitement ou de cause inconnue, sont survenus à la suite de l'administration d'une dose unique de 0,25 mg d'ALOXI i.v. à des patients adultes recevant une chimiothérapie concomitante contre le cancer :

Troubles cardiaques : arythmie sinusale, bradycardie, extrasystoles, extrasystoles supraventriculaires, ischémie myocardique, allongement de l'intervalle QT, tachycardie non soutenue, tachycardie sinusale

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, mal des transports

Troubles oculaires : amblyopie, irritation oculaire

Troubles gastro-intestinaux : bouche sèche, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence, hoquet

Troubles d'ordre général et au point d'injection : asthénie, bouffées congestives, faiblesse, fatigue, fièvre, syndrome pseudogrippal

Troubles hépatobiliaires : augmentation transitoire et asymptomatique de l'AST et/ou de l'ALT et de la bilirubine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose métabolique, anorexie, diminution de l'appétit, fluctuations électrolytiques, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypokaliémie, troubles métaboliques

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie

Troubles du système nerveux : hypersomnie, insomnie, neuropathie sensorielle périphérique, paresthésie, somnolence

Troubles psychiatriques : anxiété, humeur euphorique

Troubles rénaux et urinaires : glycosurie, rétention urinaire

Troubles vasculaires : décoloration veineuse, distension veineuse, hypertension, hypotension

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : dermatite allergique, éruption cutanée (y compris prurit)

Capsules ALOXI

Les effets indésirables peu souvent signalés (moins de 1 %) suivants, évalués par les chercheurs comme étant liés au traitement ou de cause inconnue, sont survenus à la suite de l'administration d'une dose unique de 0,5 mg d'ALOXI en capsule à des patients adultes recevant une chimiothérapie concomitante contre le cancer. En général, les effets indésirables étaient similaires entre la formulation orale et la formulation i.v.

Troubles cardiaques : arythmie transitoire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : mal des transports

Troubles oculaires : enflure des yeux

Troubles gastro-intestinaux : constipation, gastrite, nausées

Troubles généraux et au point d'administration : fatigue, frissons

Épreuves de laboratoire : augmentation de la bilirubine sanguine

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur dans les membres, myalgie, raideur articulaire

Troubles du système nerveux : dysgueusie

Troubles psychiatriques : insomnie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : érythème, prurit généralisé

7.4 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants

Solution pour injection ALOXI

Dans une étude clinique sur la prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie, des enfants et des adolescents âgés de 2 mois à 17 ans (âge moyen de 8,2 ans) ont reçu une perfusion unique de palonosétron à une dose sous-thérapeutique de 0,01 mg/kg (n = 167) ou de 0,02 mg/kg (n = 163) 30 minutes avant la chimiothérapie. Les patients ont reçu jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie.

Les maux de tête ont été l'effet indésirable le plus fréquent (> 1 %).

Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %) ont été les suivants :

Troubles cardiaques : allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, tachycardie sinusale, trouble de la conduction

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée

Troubles d'ordre général et au point d'injection : douleur au point de perfusion, érythème au point de perfusion, réaction au point de perfusion

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation

Troubles du système nerveux : étourdissements, dyskinésie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, épistaxis, toux

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : affection cutanée, dermatite allergique

7.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation d'ALOXI. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament de façon fiable.

- Réactions d'hypersensibilité (comprenant une anaphylaxie, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et un choc)
- Réactions au point d'injection (telles que sensation de brûlure, induration, érythème, malaise et douleur)
- Manifestations convulsives
- Syncope

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Le palonosétron est éliminé de l'organisme par excrétion rénale ainsi que par les voies métaboliques, par le biais de multiples enzymes CYP. Des études *in vitro* plus approfondies ont également révélé que le palonosétron n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5 (la CYP2C19 n'a fait l'objet d'aucune étude) et il n'induit pas l'activité des CYP1A2, CYP2D6 ou CYP3A4/5. Le potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le palonosétron semble donc faible.

8.2 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments ci-après se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Manifestations de type syndrome sérotoninergique/syndrôme malin des neuroleptiques :

Comme pour d'autres agents sérotoninergiques, les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ sont associés à un risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, manifestation menaçant le pronostic vital, surtout s'ils sont administrés de façon concomitante avec d'autres médicaments susceptibles d'agir sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (dont les triptans, les ISRS [inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine], les ISRN [inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline], le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments qui modifient le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO [inhibiteurs de la monoamine-oxydase], dont le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif], et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atropine :

Des nausées, des vomissements et des crampes abdominales prolongés ont été signalés chez des patients ayant reçu 0,25 mg d'ALOXI i.v. et l'atropine en concomitance avant la chimiothérapie. Cette association doit être évitée.

Métoclopramide :

Une étude effectuée auprès de volontaires en santé portant sur l'administration d'une dose unique de palonosétron i.v. (0,75 mg) et de métoclopramide à l'état stable par voie orale (10 mg quatre fois par jour) n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique significative.

Agents chimiothérapeutiques :

Le palonosétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale des cinq agents chimiothérapeutiques à l'étude (cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine et mitomycine C) dans les modèles de tumeurs murines.

Dexaméthasone :

La co-administration d'une dose unique de 0,25 mg de palonosétron par voie i.v. et de 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. à des sujets en santé n'a révélé aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre le palonosétron et la dexaméthasone.

Aprépitant :

Dans une étude d'interaction chez des sujets en santé dans laquelle une dose unique de 0,25 mg de palonosétron (bolus i.v.) était administrée le jour 1 et l'aprépitant par voie orale était administré pendant 3 jours (125 mg/80 mg/80 mg), la pharmacocinétique du palonosétron n'était pas modifiée de manière significative (ASC : aucun changement, C_{max} : augmentation de 15 %).

Antiacide :

L'administration concomitante d'un antiacide (Maalox^{MD} liquide, 30 ml) n'a eu aucun effet sur l'absorption orale ou la pharmacocinétique d'une seule capsule de palonosétron de 0,75 mg chez des sujets en santé.

Autres produits médicinaux :

Dans le cadre des études cliniques, le palonosétron a été administré en toute sécurité avec des corticostéroïdes, des analgésiques, des antiémétiques/antinauséux et des antispasmodiques.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ présentant une forte affinité de fixation pour ce récepteur et une faible affinité, voire même aucune, pour d'autres récepteurs.

La chimiothérapie anticancéreuse peut être associée à une forte incidence de nausées et de vomissements, particulièrement lorsque certains agents, tels que le cisplatine, sont administrés. Les récepteurs 5-HT₃ sont situés sur les terminaisons du nerf vague dans la périphérie et centralement dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs de l'area postrema. On croit que les agents chimiothérapeutiques produisent des nausées et des vomissements par libération de sérotonine depuis les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle et que la sérotonine libérée active ensuite les récepteurs 5-HT₃ situés sur les afférents vagues pour amorcer le réflexe de vomissement.

9.2 Pharmacodynamie

Dans les études non cliniques, le palonosétron possède la capacité de bloquer les canaux ioniques participant à la dépolarisation et à la repolarisation ventriculaires et de prolonger la durée potentielle d'action.

L'effet du palonosétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'un essai à double insu, à répartition aléatoire, parallèle, contrôlé par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez des hommes et des femmes adultes. L'objectif était d'évaluer les effets sur l'ECG du palonosétron administré par voie intraveineuse à des doses uniques de 0,25, 0,75 ou 2,25 mg chez 221 sujets en santé. L'étude n'a montré aucun effet significatif sur quelque intervalle de l'ECG que ce soit, y compris la durée de l'intervalle QTc (repolarisation cardiaque) à des doses allant jusqu'à 2,25 mg. Cependant, une augmentation liée à la dose de la valeur QTcl maximale le jour 1 (6,4, 7,5, 9,0 ms, bien que l'augmentation maximale ait été inférieure à celle de la moxifloxacine à 12,9 ms) par rapport à la valeur de référence et un pourcentage plus élevé de sujets présentant un QTcl accru de 30 à 60 ms (0 %, 2,2 %, 11 %) ont été révélés dans les trois groupes de dose de palonosétron.

9.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique de l'administration répétée chez les adultes :

Chez des sujets en santé, l'administration de palonosétron à 0,25 mg i.v. une fois par jour pendant trois jours consécutifs a provoqué une accumulation par un facteur de 2,1 (rapport du jour 3 au jour 1 de l'ASC_{0 à 24}).

L'administration de 0,25 mg de palonosétron i.v. les jours 1, 3 et 5 chez des patients atteints d'un cancer testiculaire recevant 20 mg/m² de cisplatine les jours 1 à 5 a entraîné une accumulation par un facteur de 1,42 (rapport du jour 5 au jour 1 de l'ASC_{0-t}). La C_{max} moyenne au jour 5 chez les patients en chimiothérapie était similaire à la C_{max} moyenne observée au jour 3 chez les sujets en santé qui ont reçu la même dose pendant trois jours consécutifs.

L'administration quotidienne de palonosétron dans chaque étude a produit un profil pharmacocinétique similaire et prévisible compatible avec la longue demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 40 heures de cet agent.

Absorption :

Solution pour injection ALOXI

Après l'administration intraveineuse de palonosétron à des sujets en santé et à des patients cancéreux, une baisse initiale des concentrations plasmatiques est suivie d'une lente élimination de l'organisme. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) et l'aire sous la courbe du temps de concentration (ASC_{0-∞}) sont généralement proportionnelles à la dose sur la fourchette posologique de 0,0003 à 0,09 mg/kg chez des sujets en santé et des patients cancéreux. À la suite de l'administration d'une dose i.v. unique de palonosétron à 0,003 mg/kg (ou 0,21 mg/70 kg) à six patients cancéreux, la concentration plasmatique maximale moyenne ± écart-type (ET) était estimée à 5,6 ± 5,5 ng/ml, et l'ASC moyenne était de 35,8 ± 20,9 ng•h/ml.

À la suite de l'administration i.v. de palonosétron à 0,25 mg une fois tous les deux jours pour trois doses chez 11 patients cancéreux, l'augmentation moyenne \pm ET de la concentration plasmatique de palonosétron du jour 1 au jour 5 était de 42 ± 34 %. À la suite de l'administration i.v. de palonosétron à 0,25 mg une fois par jour pendant trois jours chez 12 sujets en santé, l'augmentation moyenne de la concentration plasmatique de palonosétron du jour 1 au jour 3 était de 110 ± 45 %.

Capsules ALOXI

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques moyens¹ (\pm ET) du palonosétron après une dose unique de 0,5 mg d'ALOXI en capsule chez des sujets en santé et des patients cancéreux

	C_{max} ng/ml	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-∞} ng•h/ml
Sujets en santé (n = 36)	0,81 \pm 0,17	5,1 \pm 1,7	37 \pm 12	38,2 \pm 11,7
Patients cancéreux (n = 12)	0,93 \pm 0,34	5,1 \pm 5,9	48 \pm 19	49,7 \pm 12,2

¹ Comparaison croisée entre études

À la suite de l'administration orale, le palonosétron est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 97 %. Après des doses orales uniques ayant recours à une solution tampon chez des volontaires en santé, les concentrations maximales moyennes de palonosétron (C_{max}) et l'aire sous la courbe du temps de concentration (ASC_{0-∞}) étaient proportionnelles à la dose sur la fourchette posologique de 0,003 à 0,08 mg/kg chez des sujets en santé. Le temps moyen jusqu'à la concentration maximale variait entre 3,8 et 5,7 heures après l'administration orale.

Chez 36 sujets mâles et femelles en santé à qui on a administré une dose orale unique de 0,5 mg d'ALOXI en capsule, la concentration plasmatique maximale de palonosétron (C_{max}) était de $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) était de $5,1 \pm 1,7$ heures. Chez les sujets femelles (n = 18), l'ASC moyenne était de 35 % plus élevée et la C_{max} moyenne était de 26 % plus élevée que chez les sujets mâles (n = 18).

Chez 12 patients cancéreux à qui on a administré une dose orale unique de 0,5 mg de palonosétron une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml et le T_{max} était de $5,1 \pm 5,9$ heures. L'ASC était de 30 % plus élevée chez les patients cancéreux que chez les sujets en santé. Les paramètres pharmacocinétiques moyens après une dose orale unique de 0,5 mg de palonosétron sont comparés entre des sujets en santé et des patients cancéreux, comme révélé dans deux études (Tableau 4; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Un repas à forte teneur en matières grasses n'a pas affecté la C_{max} et l'ASC du palonosétron administré par voie orale. Les capsules ALOXI peuvent donc être prises sans égard aux repas.

Distribution : Le palonosétron a un volume de distribution d'environ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Environ 62 % du palonosétron (sur la fourchette de concentration du palonosétron de 5,15 à 412 ng/ml) est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : Le palonosétron est éliminé par des voies multiples, environ 50 % de la substance étant métabolisée de manière à former deux principaux métabolites : le N-oxyde-palonosétron (représente 12,9 % de la dose i.v.; 13,5 % de la dose orale) et le 6-S-hydroxy-palonosétron (représente 11,5 % de la dose i.v.; 17,2 % de la dose orale). Chacun de ces métabolites représente moins de 1 % de l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃ du palonosétron. Des études de métabolisme *in vitro* ont suggéré que la CYP2D6 et, dans une mesure moindre, les CYP3A4 et CYP1A2 participent au métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne sont pas significativement différents entre les faibles et les grands métaboliseurs des substrats de la CYP2D6.

Élimination :

Solution pour injection ALOXI

Après une dose intraveineuse unique de 0,01 mg/kg de [¹⁴C]-palonosétron à des sujets en santé, environ 80 % de la dose était récupérée dans les 144 heures suivantes dans l'urine. La quantité de palonosétron inchangé excrétée dans l'urine représente environ 42 % de la dose administrée. Chez des sujets en santé, la clairance organique totale du palonosétron était de 160 ± 35 ml/h/kg et la clairance rénale était de 66,5 ± 18,2 ml/h/kg à la suite de l'administration d'une dose unique i.v. d'environ 0,75 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne était d'environ 37 heures.

Capsules ALOXI

À la suite de l'administration d'une dose orale unique de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosétron à six sujets en santé, 85 à 93 % de la radioactivité totale était excrétée dans l'urine, et 5 à 8 % était éliminée dans les selles. Chez des sujets en santé ayant reçu 0,5 mg d'ALOXI en capsule, la demi-vie (t_{1/2}) d'élimination terminale du palonosétron était d'environ 37 heures (moyenne ± ET), et, chez les patients cancéreux, la t_{1/2} était d'environ 48 heures (voir Tableau 4). **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les données sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'ALOXI i.v. recueillies auprès d'enfants atteints de cancer ont révélé que l'ASC moyenne a augmenté d'une manière proportionnelle à la dose entre les doses de 0,01 mg/kg et de 0,02 mg/kg. Après l'administration d'une dose unique i.v. de 0,02 mg/kg d'ALOXI, les concentrations plasmatiques maximales (C_T) signalées à la fin de la perfusion de 15 minutes ont été très variables dans tous les groupes d'âge. La demi-vie médiane a été de 29,5 heures dans l'ensemble.

La clairance du palonosétron normalisée selon le poids avait tendance à diminuer, plus l'âge du patient augmentait. La clairance organique totale (l/h/kg) chez les patients de 12 à 17 ans a été comparable à celle des adultes en santé. Il n'y a eu aucune différence apparente entre les sous-groupes d'âge en ce qui a trait au volume de distribution exprimé en l/kg.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques chez des enfants atteints de cancer après une perfusion intraveineuse d'ALOXI à une dose de 0,02 mg/kg en 15 minutes

	Enfants atteints de cancer ^a			
	< 2 ans	2 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 17 ans
	n = 2	n = 5	n = 7	n = 10
ASC _∞ , h•µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)
t _{1/2} , h	24,0	28	23,3	30,5
	n = 6	n = 14	n = 13	n = 19
Clairance ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)
Volume de distribution ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)

^a Paramètres pharmacocinétiques exprimés sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation), sauf la t_{1/2}, qui est exprimée sous forme de médiane.

^c La clairance et le volume de distribution chez les enfants ont été corrigés selon le poids, à partir des données combinées des groupes de doses de 0,01 et de 0,02 mg/kg.

^d Le volume de distribution à l'état d'équilibre est présenté pour les enfants atteints de cancer.

Personnes âgées : Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence dans la pharmacocinétique du palonosétron entre les patients cancéreux âgés d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes (de 18 à 64 ans). Sur les 1 374 patients cancéreux adultes inscrits aux études cliniques portant sur le palonosétron, 316 (23 %) étaient âgés d'au moins 65 ans, tandis que 71 (5 %) étaient âgés d'au moins 75 ans. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande sensibilité ne peut être exclue chez certaines personnes plus âgées.

Dans une comparaison croisée entre études, après l'administration d'une dose orale unique (0,75 mg), l'exposition systémique au palonosétron (ASC) était similaire, mais la C_{max} moyenne était de 15 % plus basse chez les sujets en santé âgés de 65 ans ou plus, par rapport aux sujets âgés de moins de 65 ans.

Sexe :

Solution pour injection ALOXI

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Capsules ALOXI

Bien qu'une dose unique de 0,5 mg d'ALOXI ait été associée à une exposition systémique de 26 à 35 % plus élevée chez les sujets femelles que chez les sujets mâles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race : La pharmacocinétique du palonosétron intraveineux a été caractérisée chez 24 sujets japonais en santé sur la fourchette posologique de 0,003 à 0,09 mg/kg. La clairance organique totale était de 25 % plus élevée et l'exposition systémique (ASC_{0-∞}) était de 35 % plus basse chez les sujets mâles japonais par rapport aux mâles caucasiens selon une comparaison croisée entre études.

De façon similaire, la pharmacocinétique du palonosétron oral était caractérisée chez 32 sujets mâles japonais en santé utilisant la solution à des doses de 0,003 à 0,09 mg/kg. La clairance organique totale apparente était de 26 % plus élevée chez les mâles japonais que chez les mâles caucasiens selon une comparaison croisée entre études.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets japonais. La pharmacocinétique du palonosétron chez d'autres races n'a pas été caractérisée adéquatement.

Insuffisance hépatique : L'insuffisance hépatique n'affecte pas de manière significative la clairance organique totale d'une dose unique de palonosétron intraveineux par rapport à des sujets en santé. Les demi-vies du palonosétron ont augmenté de 43 et de 52 % chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et sévère (56 et 60 heures, respectivement) par rapport à celles de sujets en santé (39 heures). L'exposition systémique a diminué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (de 27 %) ou sévère (de 22 %).

Insuffisance rénale : Une insuffisance rénale légère ou modérée n'influe pas de manière significative sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique (ASC_{0-t}) à une dose unique d'ALOXI par voie intraveineuse a augmenté d'environ 45 % chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets en santé. Des demi-vies terminales plus longues (estimées à 115 à 300 heures) ont été signalées chez 3 patients sur 7 souffrant d'une insuffisance rénale sévère par rapport à plus ou moins 39 heures chez les volontaires en santé. La pharmacocinétique du palonosétron n'a pas été étudiée chez les sujets souffrant d'une maladie rénale en phase terminale.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Solution pour injection ALOXI

Conserver à une température de 20 à 25 °C; écarts autorisés de 15 à 30 °C. Conserver à l'abri de la lumière.

Capsules ALOXI

Conserver à une température de 20 à 25 °C; écarts autorisés de 15 à 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

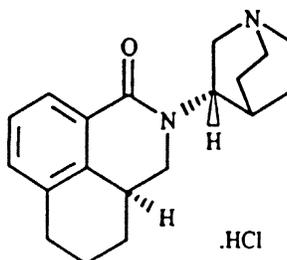
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de palonosétron

Nom chimique : chlorhydrate de (3aS)-2-[(S)-1-azabicyclo
[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-
1Hbenz[de]isoquinoline

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$, 332,87

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de palonosétron est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans le propylèneglycol et légèrement soluble dans l'éthanol et le propanol-2.

12 ÉTUDES CLINIQUES

12.1 Plan et données démographiques des études

Solution pour injection ALOXI (chlorhydrate de palonosétron)

L'efficacité d'une injection i.v. de palonosétron à dose unique (0,25 mg, 0,75 mg) dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés provoqués par une chimiothérapie modérément ou hautement émétogène a été étudiée dans le cadre de trois études cliniques de phase 3 menées chez des adultes. Dans ces études à double insu à trois groupes et une étude menée chez des enfants, l'efficacité était basée sur la démonstration de la non-infériorité d'une dose unique d'ALOXI i.v. par rapport à l'ondansétron i.v. ou au dolasétron i.v. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de 97,5 % pour la différence du taux de réponse complète du palonosétron moins l'ondansétron ou le dolasétron était supérieure à -15 % (marge de non-infériorité de 15 %).

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse complète (aucun épisode émétique et aucun médicament de secours) pendant les 24 premières heures (phase aiguë) suivant la chimiothérapie. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la réponse complète à des périodes ultérieures (de 24 à 120 heures, phase retardée) et le contrôle complet (réponse complète et pas plus qu'une légère nausée). Voir la section 12.2, Résultats des études.

Chimiothérapie modérément émétogène

Deux études cliniques à double insu de phase 3 menées chez 1 132 patients ont comparé ALOXI i.v. à dose unique à l'ondansétron i.v. à dose unique (étude PALO-99-03) ou au dolasétron i.v. à dose unique (étude PALO-99-04) administré 30 minutes avant une chimiothérapie modérément émétogène comprenant le carboplatine, le cisplatine ≤ 50 mg/m², le cyclophosphamide $< 1 500$ mg/m², la doxorubicine > 25 mg/m², l'épirubicine, l'irinotécan ou le méthotrexate. Des corticostéroïdes n'ont pas été administrés en concomitance de manière prophylactique dans l'étude PALO-99-03 et ils n'ont été utilisés que par 4 à 6 % des patients de l'étude PALO-99-04. La plupart des patients de ces études étaient des femmes (77 %), de race blanche (65 %, hispaniques : 31 %) et n'avaient reçu aucune chimiothérapie antérieure (54 %).

Tableau 6 – Résumé des données démographiques pour les études pivots de phase 3 menées chez des patients recevant une chimiothérapie modérément émétogène

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe M/F (n/n)
PALO-99-03	Essai multinational, multicentrique, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles équilibrés et avec stratification	Palonosétron : 0,25 mg i.v. 0,75 mg i.v.* Ondansétron : 32 mg Bolus i.v. unique en 30 secondes, 30 minutes avant l'administration de la chimiothérapie	189 189 185	55 ans (18-97)	54/135 51/138 52/133
PALO-99-04	Essai multinational, multicentrique, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles équilibrés et avec stratification	Palonosétron : 0,25 mg i.v. 0,75 mg i.v.* Dolasétron : 100 mg Bolus i.v. unique en 30 secondes, 30 minutes avant l'administration de la chimiothérapie	189 189 191	54 ans (18-97)	34/155 33/156 35/156

* Dose non approuvée

Chimiothérapie hautement émétogène

Une étude clinique à double insu de phase 3 menée chez 667 patients a comparé ALOXI i.v. à dose unique à l'ondansétron i.v. à dose unique administré 30 minutes avant une chimiothérapie hautement émétogène comprenant le cisplatine ≥ 60 mg/m², le cyclophosphamide ou la dacarbazine. La dexaméthasone ou, en cas de pénurie, la méthylprednisolone, a été co-administrée de manière prophylactique avant la chimiothérapie chez 67 % des patients. Sur les 667 patients, 51 % étaient des femmes, 60 % de race blanche (hispaniques : 36 %) et 59 % n'avaient reçu aucune chimiothérapie antérieure.

Tableau 7 – Résumé des données démographiques pour l'étude pivot de phase 3 menée chez des patients recevant une chimiothérapie hautement émétogène

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe M/F (n/n)
PALO-99-05	Essai multinational, multicentrique, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles équilibrés et avec stratification	Palonosétron : 0,25 mg i.v. 0,75 mg i.v.* Ondansétron : 32 mg Bolus i.v. unique de 30 secondes, 30 minutes avant l'administration de la chimiothérapie	223 223 221	52 ans (18-86)	108/115 110/113 108/113

* Dose non approuvée

Population pédiatrique : L'efficacité d'ALOXI pour la prévention des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie chez les enfants atteints de cancer a été démontrée dans une étude de non-infériorité à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par un agent actif (PALO-10-20). Au total, 493 enfants qui recevaient une chimiothérapie modérément ou hautement émétogène pour traiter un cancer ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir une seule perfusion i.v. de palonosétron à 0,01 mg/kg (dose maximale : 0,75 mg) ou à 0,02 mg/kg (dose maximale : 1,5 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétogène, ou trois perfusions i.v. d'ondansétron (0,15 mg/kg; dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétogène, ainsi que 4 heures et 8 heures après la première dose d'ondansétron (voir Tableau 8).

La majorité (95 %) des participants étaient de race blanche. Les patients ont été stratifiés par groupe d'âge (< 2 ans, de 2 à < 6 ans, de 6 à < 12 ans et de 12 à < 17 ans) et en fonction du caractère émétogène de la chimiothérapie (modérément ou hautement émétogène). Cependant, un nombre restreint de patients de moins de 2 ans a participé à l'étude (n = 15 patients traités par le palonosétron à 0,02 mg/kg pour les chimiothérapies modérément et hautement émétogènes combinées). Au total, 69 % des participants ont reçu une chimiothérapie modérément émétogène, alors que 31 % ont reçu une chimiothérapie hautement émétogène. La majorité des patients (79 %) avaient déjà reçu une chimiothérapie. Les chimiothérapies émétogènes comprenaient la doxorubicine, le cyclophosphamide (< 1 500 mg/m²), l'ifosfamide, le cisplatine, la dactinomycine, le carboplatine et la daunorubicine. Des corticostéroïdes adjuvants, dont la dexaméthasone, ont été administrés avec la chimiothérapie chez 55 % des patients.

Tableau 8 – Résumé des données démographiques pour l'étude pivot de phase 3 menée chez des enfants recevant une chimiothérapie modérément ou hautement émétogène

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe M/F (n/n)
PALO-10-20	Essai multinational, multicentrique, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles équilibrés et avec stratification	Palonosétron : 0,01 mg/kg i.v.* 0,02 mg/kg i.v. Ondansétron : 3 × 0,15 mg/kg Bolus i.v. unique de 15 minutes commençant 30 minutes avant l'administration de la chimiothérapie	166 165 162	8,2 (0,2-16,9)	88/78 76/89 98/64

* Dose non approuvée

Capsules ALOXI

Chimiothérapie modérément émétogène

Il s'agit d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à contrôle actif chez 635 patients adultes devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène comprenant le cyclophosphamide < 1 500 mg/m², la doxorubicine, le carboplatine, l'épirubicine ou l'idarubicine. Une dose unique de 0,25, 0,5 ou 0,75 mg d'ALOXI en capsule orale une heure avant la chimiothérapie modérément émétogène a été comparée à une dose unique de 0,25 mg d'ALOXI i.v. administrée 30 minutes avant la chimiothérapie. Les patients ont été affectés de manière aléatoire à la dexaméthasone ou au placebo en plus du traitement qui leur était assigné. La plupart des patients de l'étude étaient des femmes (73 %), de race blanche (69 %) et n'avaient reçu aucune chimiothérapie antérieure (59 %).

Tableau 9 – Résumé des données démographiques pour l'étude pivot de phase 3 menée chez des patients adultes recevant une chimiothérapie modérément émétogène

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe M/F
PALO-03-13	Essai multicentrique, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles équilibrés et avec stratification	Palonosétron :	155	57	40/115
		0,25 mg oral*	160	56	42/118
		0,50 mg oral	158	56	44/114
		0,75 mg i.v.	162	58	45/117
		0,25 mg i.v.			
		Dose unique administrée par voie orale vs dose unique administrée par voie i.v.			

* Dose non approuvée

12.2 Résultats des études

Solution pour injection ALOXI

Chimiothérapie modérément émétogène

Tableau 10 – Pourcentage de patients^a répondant par groupe de traitement et phase, dans l'étude avec une chimiothérapie modérément émétogène (PALO-99-03) par rapport à l'ondansétron

Période	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 189)	Ondansétron i.v. 32 mg (n = 185)	Écart – ALOXI i.v. moins ondansétron i.v.	Test du khi carré
Paramètre principal : Réponse complète			[intervalle de confiance bilatéral de 97,5 %] ^b	Valeur p^c
0 à 24 heures	81,0 %	68,6 %	12,4 % [1,8 %, 22,8 %]	0,006
24 à 120 heures	74,1 %	55,1 %	19,0 % [7,5 %, 30,3 %]	< 0,001
0 à 120 heures	69,3 %	50,3 %	19,0 % [7,4 %, 30,7 %]	< 0,001
Paramètre secondaire : Contrôle complet			[intervalle de confiance bilatéral de 95 %]	Valeur p^d
0 à 24 heures	76,2 %	65,4 %	10,8 % [1,1 %, 20,5 %]	0,022
24 à 120 heures	66,7 %	50,3 %	16,4 % [6,0 %, 26,8 %]	0,001
0 à 120 heures	63,0 %	44,9 %	18,1 % [7,6 %, 28,6 %]	< 0,001

^a Cohorte en intention de traiter.

^b L'étude était conçue de manière à montrer la non-infériorité. Une limite inférieure de plus de -15 % démontre la non-infériorité d'ALOXI vs le comparateur.

^c Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,025$.

^d Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,05$.

Tableau 11 – Pourcentage de patients^a répondant par groupe de traitement et phase, dans l'étude avec une chimiothérapie modérément émétogène (PALO-99-04) par rapport au dolasétron

Période	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 189)	Dolasétron i.v. 100 mg (n = 91)	Écart – ALOXI i.v. moins dolasétron i.v.	Test du khi carré
Paramètre principal : Réponse complète			[intervalle de confiance bilatéral de 97,5 %] ^b	Valeur <i>p</i> ^c
0 à 24 heures	63,0 %	52,9 %	10,1 % [-1,7 %, 21,0 %]	NS
24 à 120 heures	54,0 %	38,7 %	15,3 % [3,4 %, 27,1 %]	0,003
0 à 120 heures	46,0 %	34,0 %	12,0 % [0,3 %, 23,7 %]	0,017
Paramètre secondaire : Contrôle complet			[intervalle de confiance bilatéral de 95 %]	Valeur <i>p</i> ^d
0 à 24 heures	57,1 %	47,6 %	9,5 % [-1 %, 20 %]	NS
24 à 120 heures	48,1 %	36,1 %	12,0 % [1,6 %, 22,4 %]	0,018
0 à 120 heures	41,8 %	30,9 %	10,9 % [0,8 %, 21 %]	0,027

^a Cohorte en intention de traiter.

^b L'étude était conçue de manière à montrer la non-infériorité. Une limite inférieure de plus de -15 % démontre la non-infériorité d'ALOXI vs le comparateur.

^c Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,025$.

^d Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,05$.

NS : non significatif

Les deux études pivots de phase 3 ont démontré la non-infériorité d'une dose i.v. unique d'ALOXI à 0,25 mg dans la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à un cycle initial de chimiothérapie modérément émétogène par rapport à l'ondansétron i.v. à 32 mg ou le dolasétron i.v. à 100 mg. En outre, la différence d'efficacité dans l'étude PALO-99-03 était statistiquement significative en faveur d'ALOXI ($p = 0,006$), mais elle n'était pas statistiquement significative dans l'étude PALO-99-04.

Chimiothérapie hautement émétogène

Tableau 12 – Pourcentage de patients^a répondant par groupe de traitement et phase, dans l'étude avec une chimiothérapie hautement émétogène (PALO-99-05) par rapport à l'ondansétron

Période	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 223)	Ondansétron i.v. 32 mg (n = 221)	Écart – ALOXI i.v. moins ondansétron i.v.	Test du khi carré
Paramètre principal : Réponse complète			[intervalle de confiance bilatéral de 97,5 %] ^b	Valeur <i>p</i> ^c
0 à 24 heures	59,2 %	57,0 %	2,2 % [-8,8 %, 13,1 %]	NS
24 à 120 heures	45,3 %	38,9 %	6,4 % [-4,6 %, 17,3 %]	NS
0 à 120 heures	40,8 %	33,0 %	7,8 % [-2,9 %, 18,5 %]	NS
Paramètre secondaire : Contrôle complet			[intervalle de confiance bilatéral de 95 %]	Valeur <i>p</i> ^d
0 à 24 heures	56,5 %	51,6 %	4,9 % [-4,8 %, 14,6 %]	NS
24 à 120 heures	40,8 %	35,3 %	5,5 % [-4 %, 15 %]	NS
0 à 120 heures	37,7 %	29,0 %	8,7 % [-0,5 %, 17,9 %]	NS

^a Cohorte en intention de traiter.

^b L'étude était conçue de manière à montrer la non-infériorité. Une limite inférieure de plus de -15 % démontre la non-infériorité d'ALOXI vs le comparateur.

^c Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,025$.

^d Test du khi carré. Niveau de signification à $\alpha = 0,05$.

NS : non significatif

Une dose i.v. unique d'ALOXI à 0,25 mg s'est avérée être non inférieure à l'ondansétron i.v. à 32 mg dans la prévention des nausées et vomissements aigus à la suite d'une chimiothérapie hautement émétogène.

Une analyse par sous-groupes a suggéré une meilleure efficacité d'ALOXI en combinaison avec des corticostéroïdes prophylactiques par rapport à ALOXI seul (Voir Tableau 12).

Tableau 13 – Patients obtenant une réponse complète pendant les 24 premières heures suivant une chimiothérapie hautement émétogène selon l'utilisation ou non de corticostéroïdes

	Nombre (%) de patients obtenant une réponse complète		Écart – ALOXI i.v. moins ondansétron i.v. [intervalle de confiance bilatéral de 97,5 %]	Essais par paires* ALOXI i.v. vs ondansétron i.v.
	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 223)	Ondansétron i.v. 32 mg (n = 221)		
Avec dexaméthasone	97/150 (64,7 %)	82/147 (55,8 %)	8,9 % [-4,5 %; 22,2 %]	NS
Sans dexaméthasone	35/73 (47,9 %)	44/74 (59,5 %)	-11,5 % [-31,2 %; 8,2 %]	NS

* Khi carré, valeurs *p*
NS : non significatif

Tableau 14 – Étude chez les enfants (PALO-10-20) : proportion de patients obtenant une réponse complète^a (0 à 24 heures)

ALOXI i.v. 0,02 mg/kg (n = 165 ^b)	Ondansétron i.v. 0,15 mg/kg × 3 (n = 162 ^b)	Écart [intervalle de confiance de 97,5 %] ^c – ALOXI i.v. moins le comparateur ondansétron i.v.
59,4 %	58,6 %	0,36 % [-11,7 %, 12,4 %]

^a Définie comme une absence de vomissements, de haut-le-cœur et de recours à un médicament antiémétique de secours de 0 à 24 heures (phase aiguë) après le début de l'administration de la chimiothérapie la plus émétogène pendant le premier cycle.

^b D'après l'échantillon d'analyse complet – patients répartis aléatoirement qui ont reçu le médicament actif à l'étude et une chimiothérapie hautement ou modérément émétogène.

^c Pour ajuster en fonction de la multiplicité des groupes de traitement, une limite inférieure d'un intervalle de confiance de 97,5 % a été utilisée pour comparer avec la valeur négative de la marge de non-infériorité, soit -15 %.

Comme le montre le Tableau 14, ALOXI i.v. à 0,02 mg/kg (dose maximale de 1,5 mg) s'est révélé non inférieur au comparateur actif pendant l'intervalle de 0 à 24 heures. La non-infériorité n'a pas été démontrée avec la plus petite dose à l'étude.

Chimiothérapie modérément émétogène

Tableau 15 – Proportion de patients obtenant une réponse complète et un contrôle complet post-chimiothérapie – étude sur les capsules ALOXI (PALO-03-13)

Période	ALOXI oral 0,5 mg (n = 160)	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 162)	Écart –formulation orale d'ALOXI moins le comparateur ALOXI	Test du khi carré
Paramètre principal :	Réponse complète		[intervalle de confiance bilatéral de 98,3 %] ^a	Valeur <i>p</i> ^b
0 à 24 heures	76,3 %	70,4 %	5,9 % [-6,5 %, 18,2 %]	NS
24 à 120 heures	62,5 %	65,4 %	-2,9 % [-16,3 %, 10,5 %]	NS
0 à 120 heures	58,8 %	59,3 %	-0,5 % [-14,2 %; 13,2 %]	NS
Paramètre secondaire :	Contrôle complet		[intervalle de confiance bilatéral de 95 %]	Valeur <i>p</i> ^c
0 à 24 heures	74,4 %	68,5 %	5,9 % [-4,6 %, 16,3 %]	NS
24 à 120 heures	56,3 %	62,3 %	-4,0 % [-17,4 %, 5,2 %]	NS
0 à 120 heures	52,5 %	56,2 %	-3,7 % [-15,2 %, 7,8 %]	NS

^a Pour ajuster en fonction de la multiplicité des groupes de traitement, une limite inférieure d'un intervalle de confiance bilatéral de 98,3 % a été utilisée pour comparer avec la valeur négative de la marge de non-infériorité, soit -15 %.

^b Test du khi carré, niveau de signification à $\alpha = 0,0167$ ajusté pour les comparaisons multiples.

^c Test du khi carré, niveau de signification à $\alpha = 0,05$.

NS : non significatif

L'efficacité reposait sur la démonstration de la non-infériorité de doses orales de palonosétron par rapport à la formulation i.v. d'ALOXI. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de 98,3 % pour la différence des taux de réponse complète de la dose de palonosétron orale moins la formulation i.v. était supérieure à -15 %. La marge de non-infériorité était de 15 %.

Comme le montre le Tableau 15, les capsules ALOXI à 0,5 mg ont démontré une non-infériorité par rapport au comparateur actif pendant l'intervalle de 0 à 24 heures; cependant, la non-infériorité n'a pas été démontrée pour la période de 24 à 120 heures.

Tableau 16 – Patients obtenant une réponse complète pendant les 24 premières heures suivant une chimiothérapie modérément émétogène selon l'utilisation ou non de corticostéroïdes (étude PALO-03-13)

	Nombre (%) de patients obtenant une réponse complète		Écart – ALOXI à 0,5 mg moins ALOXI i.v. à 0,25 mg [intervalle de confiance bilatéral de 98,3 %]	Tests par paires* ALOXI à 0,5 mg vs ALOXI i.v. à 0,25 mg
	ALOXI oral 0,5 mg (n = 160)	ALOXI i.v. 0,25 mg (n = 162)		

Avec dexaméthasone	68/79 (86,1 %)	68/82 (82,9 %)	3,1 % [-11,7; 18,0 %]	NS
Sans dexaméthasone	54/81 (66,7 %)	46/80 (57,5 %)	9,2 % [-10,2; 28,6 %]	NS

* Khi carré, valeurs p

NS : non significatif

Une analyse par sous-groupes a suggéré une meilleure efficacité d'ALOXI en association avec des corticostéroïdes prophylactiques par rapport à ALOXI seul (voir Tableau 16).

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

Chez toutes les espèces, les décès étaient habituellement associés à des convulsions et à un collapsus. Les autres signes comprenaient l'inactivité, les tremblements, l'ataxie, la respiration laborieuse, la vocalisation transitoire chez les rats et les vomissements chez les chiens. Il n'y avait aucun signe lié au traitement chez les rats traités oralement à 100 mg/kg ou chez les chiens traités oralement à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg. Il n'y avait aucun effet associé au sexe ou sur le poids corporel ou la consommation d'aliments dans aucune étude, ou sur la pathologie clinique chez les chiens, et il y avait peu d'observations à l'autopsie.

Une dose intraveineuse unique de palonosétron à 30 mg/kg (947 et 474 fois la dose humaine pour les rats et les souris, respectivement, basée sur la surface corporelle), équivalant à une dose orale de 500 mg/kg chez les rats et de 100 mg/kg chez les chiens (7 673 et 5 115 fois la dose orale humaine recommandée, respectivement, en fonction de la surface corporelle), était létale. La dose non létale maximale était de 20 mg/kg chez les rats aussi bien que chez les chiens. Les principaux signes de toxicité étaient les convulsions, le halètement, la pâleur, la cyanose et le collapsus.

Toxicité de doses répétées

L'administration intraveineuse chronique aux rats et le traitement oral de souris à des doses sous-létales étaient essentiellement dépourvus de tout signe de toxicité. Le traitement de chiens à des doses marginalement sous-létales, qu'elles aient été administrées par voie orale ou intraveineuse, était associé à des convulsions, certains autres signes et, à la suite du traitement oral, quelques changements mineurs de pathologie clinique, dont une activité réduite de la phosphatase alcaline et des concentrations accrues de cholestérol qui s'appliquaient également aux doses orales plus faibles. Il n'y avait aucun changement pathologique uniforme chez les chiens ou les souris, ou chez les rats lors d'un traitement intraveineux. Toutes ces études étaient associées à des expositions élevées au palonosétron.

Chez les chiens, les décès étaient clairement associés à des signes sévères, y compris les convulsions, et les signes étaient généralement fonction de la dose et de courte durée avec rétablissement rapide. Il semble probable que des signes sévères similaires non observés directement aient été associés aux décès liés au traitement observés chez les souris et chez les rats traités par voie intraveineuse.

Les rats traités oralement ont réagi différemment. De nombreux changements, y compris au niveau pathologique, s'appliquaient également aux doses bien inférieures à celles associées à une mortalité accrue. L'exposition systémique au palonosétron à la dose sans effet nocif observé était faible par rapport à celle suivant le traitement intraveineux de rats ou de chiens,

bien que considérablement supérieure à celle attendue chez les patients humains. Certains des décès peuvent avoir été associés à des convulsions ou d'autres signes sévères, mais il est probable que d'autres changements toxiques aient été plus significatifs chez les rats traités oralement.

Études de toxicité juvénile

Des études de toxicité ont été effectuées chez les rats et les chiens nouveau-nés. Les rats ont été traités au jour 4 après la mise bas par injection sous-cutanée, et les chiens par injection intraveineuse à compter de l'âge de deux semaines. Chez les rats, les principales observations étaient les changements liés à la dose aux points d'injection, principalement dans le groupe à forte dose (25 mg/kg/jour). D'autres observations comprenaient une réduction des gains de poids corporel, une légère anémie et un nombre accru de lymphocytes, mais aucun changement histopathologique. Chez les chiens nouveau-nés traités pendant 28 jours par une dose de 6 mg/kg/jour, il n'y avait aucun effet indésirable sur le plan clinique ou histopathologique.

Toxicité pour la reproduction

Des données probantes ont été amassées à l'effet que le traitement oral par le palonosétron à 60 mg/kg/jour avait une influence sur la fécondité des rats mâles aussi bien que femelles; cette dose est associée à des changements histopathologiques de l'épithélium séminifère. Une réduction du nombre de fœtus viables chez les mâles traités par voie intraveineuse à 10 mg/kg/jour n'est pas attribuée au traitement.

Les signes de toxicité fœtale étaient limités à une réduction du poids des fœtus des rates traitées par 60 ou 120 mg/kg/jour pendant la grossesse, avec une réduction associée de l'ossification. Il n'y avait aucun effet similaire chez les lapins. Une étude pré- et post-natale a mis au jour des signes de toxicité maternelle à 60 mg/kg/jour. Les changements posturaux de la génération F₁ étaient probablement une conséquence de cette toxicité. Il n'y avait aucun effet sur le développement ou la reproduction de la génération F₁. Les études de toxicité juvénile n'ont révélé aucun signe de toxicité qui n'était pas apparent chez les adultes.

Dans chaque cas, la dose sans effet nocif observé était similaire ou supérieure à celle observée dans le cadre de tests de toxicité de doses répétées, ce qui suggère que ces changements surviennent uniquement à des expositions qui dépassent considérablement celles attendues en utilisation clinique.

Génotoxicité

Le poids de la preuve indique que le palonosétron ne possède aucune activité génotoxique. Le test de mutation inverse des souches de *Salmonella* (test d'Ames) ne démontrait aucun signe d'activité mutagène. En outre, il n'y avait aucun signe d'activité mutagène du palonosétron dans le test de mutation directe dans des cellules CHO/HGPRT. Un test d'anomalies chromosomiques *in vitro* effectué dans des cellules CHO a permis d'observer un effet clastogène en l'absence d'activation métabolique et une réponse équivoque à l'activation métabolique. Un test supplémentaire d'anomalies photo-chromosomiques *in vitro* effectué dans des cellules V79 était négatif. Un test de micronoyau *in vivo* pratiqué chez des souris traitées par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg n'a démontré aucun signe d'effet mutagène ou clastogène. Le palonosétron a également été analysé dans le test de synthèse d'ADN non programmée *in vivo* dans les hépatocytes de rats à des doses intraveineuses allant jusqu'à 30 mg/kg, et il n'y avait aucun signe de lésions de l'ADN. Dans l'ensemble, le palonosétron est considéré comme étant non mutagène.

Cancérogénicité

Deux études de cancérogénicité ont été réalisées chez les souris et les rats. L'exposition systémique au palonosétron dans ces études n'était pas linéaire et elle augmentait avec la durée (Tableau 17).

Tableau 17 – Exposition systémique au palonosétron pendant les essais de cancérogénicité

Espèce	Posologie mg/kg/jour	Calendrier	ASC, ng-h/ml		C _{max} , ng/ml	
			Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
Souris	60 ^a	Jour 1	5 475	4 623	1 534	1 729
		Semaines 26 à 104	9 757	5 644	1 788	1 619
Rat	15	Jour 1	39	39	19	26
		Semaines 26 à 104	296	443	148	261
	30 / 45	Jour 1	362	480	153	141
		Semaines 26 à 104	1 299	3 405	410	947
	60 / 90	Jour 1	1 402	2 511	427	703
		Semaines 26 à 104	5 370	10 024	1 420	1 824

^a Posologie la plus élevée = dose sans effet nocif observé (DSENO).

Dans l'étude réalisée chez les souris, la seule incidence tumorale statistiquement significative était chez les mâles traités à raison de 10 mg/kg/jour à l'égard de l'incidence combinée du lymphome malin et du lymphome pléomorphe malin. L'incidence de ces types courants de tumeurs ne variait pas clairement à des doses supérieures, et l'observation n'était pas attribuée au traitement. L'exposition au palonosétron à dose élevée quant aux ASC était plus de 1 100 fois supérieure chez les mâles, et de 650 fois supérieure chez les femelles, que celle observée chez les patients humains à la dose clinique proposée.

Dans l'étude sur les rats, la toxicité était apparente à toutes les doses, bien qu'à 15 mg/kg/jour, elle était limitée à des incidences accrues de pelage non soigné et de salivation avec taches brunes associées, à l'augmentation du poids du foie et, chez les mâles seulement, à des accumulations accrues de macrophages alvéolaires dans les poumons. Outre ces changements, les changements toxiques à la plus forte dose comprenaient une mortalité accrue, des poids corporels réduits et des numérations érythrocytaires réduites, une hémossidérose accrue de la rate, une hyperplasie médullaire des glandes surrénales, une néphropathie progressive, des foyers cellulaires clairs dans le foie, une activité sécrétoire et une hyperplasie acineuse de la glande mammaire, une dégénérescence de l'épithélium germinale tubulaire des testicules, une hyperplasie et/ou des kystes épithéliaux du thymus, une hyperplasie des cellules C dans la thyroïde, des kystes de kératine dans la peau et des lésions hyperplasiques et inflammatoires sur la queue.

L'étude chez les rats a relevé des incidences accrues statistiquement significatives de différentes tumeurs touchant les grandes surrénales, le foie, la glande mammaire, le pancréas, l'hypophyse, la peau, la queue et la thyroïde. Ces tumeurs survenaient à des doses élevées (30

et 60 mg/kg/jour) administrées pendant deux ans. Bien que le mécanisme sous-jacent de la tumorigénicité du palonosétron ne soit pas connu, il peut être associé à une perturbation des voies neuro-endocriniennes.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr ALOXI^{MD}

injection de chlorhydrate de palonosétron

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALOXI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements à connaître au sujet d'ALOXI.

Pourquoi ALOXI est-il utilisé?

ALOXI est utilisé chez :

- les adultes,
- les adolescents,
- et les enfants âgés de plus de 2 ans

pour prévenir les nausées et les vomissements qui peuvent survenir après la prise de certains médicaments anticancéreux (chimiothérapie).

Comment ALOXI agit-il?

ALOXI est un médicament appelé « antiémétique ». ALOXI bloque l'action de la substance naturelle appelée sérotonine, laquelle peut causer des nausées et des vomissements.

Quels sont les ingrédients d'ALOXI?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de palonosétron

Ingrédients non médicamenteux : tampon citrate dans de l'eau, édétate disodique, mannitol

Sous quelles formes posologiques ALOXI est-il offert?

ALOXI est offert sous forme de solution stérile, claire et incolore à usage unique dans des fioles en verre. Chaque fiole de 5 ml contient 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron).

N'utilisez pas ALOXI si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de palonosétron ou à tout autre ingrédient de la solution pour injection ALOXI.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALOXI afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'un trouble cardiaque, y compris des battements cardiaques irréguliers, une prolongation de l'intervalle QT, ou si vous avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT ou de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
- vous présentez des faibles taux de potassium ou de magnésium;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous éprouvez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- vous présentez une obstruction intestinale aiguë ou avez des antécédents de constipation répétée;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous êtes allergique à d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ tels que l'ondansétron, le dolasétron ou le granisétron.

Autres mises en garde à connaître :

Syndrome sérotoninergique :

Réaction rare, mais potentiellement mortelle qui peut survenir avec les médicaments antiémétiques tels qu'ALOXI. Elle peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

La possibilité qu'une telle réaction survienne est plus grande si vous prenez certains autres médicaments ou produits à base de plantes médicinales. C'est pourquoi il est important que vous teniez votre médecin au courant de tous les autres médicaments ou produits de santé naturels (comme le millepertuis) que vous prenez.

ALOXI peut causer une réaction allergique sévère. Les symptômes comprennent une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, une difficulté respiratoire, une éruption cutanée ou une perte de conscience.

ALOXI ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment prendre ALOXI :

- Votre médecin injectera ALOXI dans une de vos veines environ 30 minutes avant le début de votre chimiothérapie.

Dose habituelle :

Adultes

- Votre médecin vous donnera 0,25 mg d'ALOXI par une injection dans une veine qui durera environ 30 secondes, environ 30 minutes avant que vous receviez votre médicament anticancéreux (chimiothérapie).

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans)

- La dose d'ALOXI dépend de votre poids corporel. Le médecin va déterminer la dose selon votre poids et injecter lentement le médicament dans une de vos veines 30 minutes avant que vous receviez votre médicament anticancéreux (chimiothérapie).

Surdose :

Si vous croyez avoir reçu une dose trop élevée d'ALOXI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires possibles d'ALOXI?

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles associés à la prise d'ALOXI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets fréquents : maux de tête, constipation, diarrhée, étourdissements

Effets peu fréquents : fatigue, douleur abdominale, difficulté à dormir (insomnie), modifications de la fréquence cardiaque ou palpitations, déshydratation, réactions au point de perfusion comme une rougeur ou de la douleur, mouvements saccadés, toux ou essoufflements, saignement de nez, démangeaisons de la peau ou éruption cutanée

Avisez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas.

Des réactions allergiques graves peuvent survenir sous l'effet d'ALOXI. Consultez votre médecin si vous avez des rougeurs ou une enflure de la peau, des démangeaisons, un malaise thoracique ou un essoufflement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Maux de tête	✓		
Constipation	✓		
Diarrhée	✓		
Étourdissements	✓		
PEU FRÉQUENT Fatigue	✓		
Douleur abdominale		✓	
Insomnie (difficulté à dormir)	✓		
RARE Réaction allergique (enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire)			✓
Syndrome sérotoninergique (fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements; secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de coordination; accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine; confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits pour la santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour obtenir de l'information sur la manière de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à une température de 20 à 25 °C; écarts autorisés de 15 à 30 °C.
- Conserver à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ALOXI :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) et sur le site du fabricant <http://www.gud-knight.com>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-844-483-5636.

Ce feuillet a été préparé par Thérapeutique Knight Inc. Montréal (Québec) H3Z 3B8

Dernière révision : 23 novembre 2022

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr ALOXI^{MD} capsules de chlorhydrate de palonosétron

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALOXI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements à connaître au sujet d'ALOXI.

Pourquoi ALOXI est-il utilisé?

- Pour prévenir les nausées et les vomissements qui peuvent survenir chez les adultes après la prise de certains médicaments anticancéreux (chimiothérapie).

Comment ALOXI agit-il?

ALOXI est un médicament appelé « antiémétique ». ALOXI bloque l'action de la substance naturelle appelée sérotonine, laquelle peut causer des nausées et des vomissements.

Quels sont les ingrédients d'ALOXI?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de palonosétron

Ingrédients non médicamenteux : encre d'impression noire, hydroxyanisole butylé, gélatine, glycérine, monoglycérides et diglycérides d'acide caprylique/caprique, oléate polyglycérique, sorbitol, dioxyde de titane, eau. Peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne et de lécithine.

Sous quelles formes posologiques ALOXI est-il offert?

ALOXI est offert sous forme de capsules de gélatine molle opaques de couleur beige pâle. Chaque capsule contient 0,5 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron).

N'utilisez pas ALOXI si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de palonosétron ou à tout autre ingrédient des capsules ALOXI.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALOXI afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'un trouble cardiaque, y compris des battements cardiaques irréguliers, une prolongation de l'intervalle QT, ou si vous avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT ou de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
- vous présentez des faibles taux de potassium ou de magnésium;
- votre pression artérielle est élevée;
- vous éprouvez des problèmes de foie ou de reins;
- vous présentez une obstruction intestinale aiguë ou avez des antécédents de constipation répétée;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous êtes allergique à d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ tels que l'ondansétron, le dolasétron ou le granisétron.

Autres mises en garde à connaître :

Syndrome sérotoninergique :

Réaction rare, mais potentiellement mortelle qui peut survenir avec les médicaments antiémétiques tels qu'ALOXI. Elle peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

La possibilité qu'une telle réaction survienne est plus grande si vous prenez certains autres médicaments ou produits à base de plantes médicinales. C'est pourquoi il est important que vous teniez votre médecin au courant de tous les autres médicaments et produits de santé naturels (comme le millepertuis) que vous prenez.

ALOXI peut causer une réaction allergique sévère. Les symptômes comprennent une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, une difficulté respiratoire, une éruption cutanée ou une perte de conscience.

Ne prenez pas ALOXI si vous avez moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment prendre ALOXI :

- Prenez une capsule par voie orale une heure avant le début de la chimiothérapie.
- ALOXI peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Adultes

- Prenez une capsule (0,5 mg) par voie orale une heure avant de recevoir votre médicament anticancéreux (chimiothérapie).

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée d'ALOXI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires possibles d'ALOXI?

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles associés à la prise d'ALOXI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets fréquents : maux de tête, constipation

Effet peu fréquent : fatigue

Avisez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas.

Des réactions allergiques graves peuvent survenir sous l'effet d'ALOXI. Consultez votre médecin si vous avez des rougeurs ou une enflure de la peau, des démangeaisons, un malaise thoracique ou un essoufflement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Maux de tête	✓		
PEU FRÉQUENT Fatigue	✓		
Constipation	✓		
RARE Réaction allergique (enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire)			✓
Syndrome sérotoninergique (fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements; secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de coordination; accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine; confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits pour la santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour obtenir de l'information sur la manière de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à une température de 20 à 25 °C; écarts autorisés de 15 à 30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ALOXI :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) et sur le site du fabricant <http://www.gud-knight.com>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-844-483-5636.

Ce feuillet a été préparé par Thérapeutique Knight Inc. Montréal (Québec) H3Z 3B8.

Dernière révision : 24 novembre 2022