

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).
Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie preparatu Aloxi jest zalecane

- u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym;
- u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aloxi należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny pod odpowiednim nadzorem medycznym.

Dawkowanie

Dorośli

Palonosetron w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Aloxi powinien być wstrzykiwany przez 30 sekund.

Skuteczność preparatu Aloxi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym przez chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym można zwiększyć dodając kortykosteroid przed rozpoczęciem chemioterapii.

Populacja w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w starszym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu leku należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Opisano dwa przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia odstępu QTc. Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc (patrz punkt 5.1). Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

Nie należy stosować preparatu Aloxi w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tzn. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega głównie metabolizmowi przez CYP2D6, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Chemioterapeutyki

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym doustnego preparatu metoklopramidu, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chlorpromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafinem).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży. Dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Ponieważ nie ma danych dotyczących wydzielania palonosetronu w mleku karmiących matek, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie znużenia — należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które uznano za być może związane ze stosowaniem preparatu Aloxi, były bóle głowy (9 %) i zaparcia (5 %).

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem preparatu Aloxi. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W każdej z grup częstości występowania, zdarzenia niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste zdarzenia niepożądane (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste zdarzenia niepożądane (≥1/1 000 do <1/100)	Bardzo rzadkie zdarzenia niepożądane° (<1/10 000)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperkaliemia, zaburzenia metaboliczne, hipokalcemia, hipokaliemia, jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Lęk, euforia	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy	Nadmierna senność, bezsenność, parestezje, nadmierna potrzeba snu, obwodowa neuropatia czuciowa	
Zaburzenia oka		Podrażnienie oka, niedowidzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Choroba lokomocyjna, szumy uszne	
Zaburzenia serca		Tachykardia, bradykardia, skurcze dodatkowe, niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zatokowe zaburzenia rytmu, skurcze dodatkowe nadkomorowe	
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, przebarwienia żyłne, poszerzenie światła żył	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcia Biegunka	Dyspepsja, ból brzucha, ból nadbrzusza, uczucie suchości w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, swędzące wysypki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, cukromocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, gorączka, uczucie znużenia, uczucie gorąca, stany grypopodobne	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*
Badania		Zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w EKG	

° Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

* Obejmuje kolejno: uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach — nie obserwowano zależności-odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania preparatu Aloxi należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania preparatu Aloxi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃. Kod ATC: A04AA05

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃.

W dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1132 pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≤ 50 mg/m² pc., karboplatyny, cyklofosfamidu w dawce ≤ 1500 mg/m² pc. i doksorubicyny w dawce > 25 mg/m² pc., porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów oraz ondansetronu w dawce 32 mg (okres półtrwania: 4 godz.) lub dolasetronu w dawce 100 mg (okres półtrwania: 7,3 godz.), podawanych dożylnie w 1. dniu bez deksametazonu. W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 667 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≥ 60 mg/m² pc., cyklofosfamidu w dawce > 1500 mg/m² pc. i dakarbazy, porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów z działaniem ondansetronu w dawce 32 mg podawanego dożylnie w 1. dniu. Deksametazon podano profilaktycznie przed rozpoczęciem chemioterapii 67% pacjentów.

Badania o kluczowym znaczeniu nie zostały opracowane z myślą o ocenie skuteczności palonosetronu w leczeniu nudności i wymiotów o opóźnionym początku. Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 godz., 24-120 godz. i 0-120 godz. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badań dotyczące chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym oraz badania dotyczącego chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Wykazano równoważność palonosetronu z badanymi lekami w terapii ostrej fazy wymiotów w leczeniu o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 875 pacjentów zakwalifikowanych do 3 badań fazy III kontynuowało udział w badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w dawce 750 mikrogramów nawet przez 9 dodatkowych cykli chemioterapii. Podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=189)	Ondansetron 32 miligramy (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)				
0-24 godz.	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 godz.	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 godz.	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	76,2	65,4	10,8	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 godz.	63,0	44,9	18,1	0,001
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	60,3	56,8	3,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	51,9	39,5	12,4	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,0	36,2	8,8	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 2. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z dolasetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=185)	Dolasetron 100 miligramów (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)^b				
0-24 godz.	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 godz.	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 godz.	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	57,1	47,6	9,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 godz.	41,8	30,9	10,9	0,027
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	48,7	41,4	7,3	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 godz.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 3. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=223)	Ondansetron 32 miligramy (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)^b				
0-24 godz.	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 godz.	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 godz.	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	56,5	51,6	4,9	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	40,8	35,3	5,5	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	37,7	29,0	8,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	53,8	49,3	4,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	35,4	32,1	3,3	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	33,6	32,1	1,5	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wpływ palonosetronu na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, parametry EKG w tym QTc, był porównywalny w badaniach klinicznych CINV do ondansetronu i dolasetronu. W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego.

Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QT oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moxifloksacyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osobników. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 µg/kg i 10 µg/kg, analizowano w badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat (31 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 µg/kg w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 µg/kg wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%. Informacja dotycząca farmakokinetyki została przedstawiona w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post Operative Nausea and Vomiting, PONV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg i 3 µg/kg, porównano w badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg i 3 µg/kg (88% vs 84%).

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym następuje początkowe zmniejszenie stężenia w osoczu, a następnie powolna faza eliminacji z organizmu; średni okres półtrwania eliminacji wynosi około 40 godz. U zdrowych osób oraz u pacjentów z chorobą nowotworową średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) generalnie zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki dla dawek w zakresie 0,3-90 µg/kg mc.

Po trzykrotnym podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg co drugi dzień u 11 pacjentów z rakiem jądra, średni ($\pm$ SD) wzrost stężenia w osoczu od dnia 1. do dnia 5. wyniósł 42 ± 34 %. Po podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 dni, u 12 zdrowych ochotników, średni ($\pm$ SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł 110 ± 45 %.

Symulacje farmakokinetyczne wskazują, że całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$), dla palonosetronu podawanego dożylnie w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 kolejne dni, była podobna do jednorazowego podania dawki 0,75 mg, pomimo że C_{max} dla dawki pojedynczej 0,75 mg było wyższe.

Dystrybucja leku

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62 % palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40 % leku jest wydalone przez nerki, a około 50 % podlega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1 % aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami o

powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po 144 godz. od podania palonosetronu znakowanego węglem C^{14} w jednorazowej dożylniej dawce 10 mikrogramów/kg wartość odzysku dawki w moczu wynosiła 80 % , z czego 40 % przypadało na palonosetron w nie zmienionej, aktywnej postaci. Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u osób dorosłych całkowity klirens palonosetronu wynosił 173 ± 73 ml/min, a klirens nerkowy 53 ± 29 ml/min. Na skutek niskiego klirensu całkowitego i dużej objętości dystrybucji całkowity osoczowy okres półtrwania fazy eliminacji wynosi około 40 godz. U 10 % pacjentów średni okres półtrwania fazy eliminacji jest większy niż 100 godz.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież

We wszystkich grupach wiekowych (>28 dni do 23 miesięcy (11 pacjentów), 2 do 11 lat (30 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów)) w grupie dzieci i młodzieży, u których wystąpiły wymioty związane z chemioterapią, ekspozycja na palonosetron była w zasadzie proporcjonalna do wielkości dawki, przy podawaniu 3 µg/kg oraz 10 µg/kg. Zarówno klirens, jak i objętość dystrybucji, zwiększają się wraz z wiekiem, głównie ze względu na spodziewany przyrost masy ciała w grupach wiekowych. Wartości średniego okresu półtrwania w fazie eliminacji mieściły się zakresie 21-37 godzin i nie ulegały zmianie ze względu na wielkość dawki lub wiek. Płeć nie miała wpływu na klirens, objętość dystrybucji lub okres półtrwania. Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Zaburzenie czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Niemniej jednak w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości prawidłowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenie czynności wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagennego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 30-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że preparat Aloxi jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Disodu edetynian
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

5 lat.
Po otwarciu fiolki, natychmiast użyć i usunąć niewykorzystany roztwór.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z silikonowej gumy chlorobutyłowej i aluminiową nakrywką.
Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z 5 ml roztworu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMER(-Y) ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/306/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22 marzec 2005/23 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda kapsułka zawiera 14,21 miligramów sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka.

Lekko beżowe, nieprzezroczyste, owalne kapsułki żelatynowe miękkie z nadrukowanym czarnym logo „AIO”, wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Aloxi należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterpii.

Dawkowanie

Dorośli

500 mikrogramów palonosetronu podawanego doustnie na około godzinę przed rozpoczęciem chemioterpii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w starszym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek.
Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.
Produkt Aloxi może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu leku należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Opisano dwa przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc). Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc. (patrz punkt 5.1).

Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

Nie należy stosować produktu Aloxi w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Produkt Aloxi zawiera sorbitol. Produktu leczniczego nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Produkt Aloxi kapsułki może również zawierać śladowe ilości lecytyny otrzymywanej z soi. Dlatego pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję, powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów reakcji alergicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega głównie metabolizmowi przez CYP2D6, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamid, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym doustnego produktu metoklopramidu, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chloropromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafinem).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3). Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży, dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Ponieważ nie ma danych dotyczących wydzielania palonosetronu w mleku karmiących matek, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie znużenia należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 161 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 500 mikrogramów, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym, które uznano za być może związane ze stosowaniem produktu Aloxi, był ból głowy (3,7 %).

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Aloxi. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częste zdarzenia niepożądane	Niezbyt częste zdarzenia niepożądane
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia oka		Obrzęk oka
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo komorowy I i II stopnia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie, nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi

Po wprowadzeniu do obrotu wystąpiły bardzo rzadkie przypadki (<1/10 000) reakcji nadwrażliwości związane z zastosowaniem palonosetronu w postaci roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach — nie obserwowano zależności-odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania produktu Aloxi należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania produktu Aloxi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych (5-HT₃). Kod ATC: A04AA05

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, obejmującym 635 pacjentów przygotowanych do otrzymania chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym, pojedynczą doustną dawkę 250 mikrogramów, 500 mikrogramów lub 750 mikrogramów palonosetronu w kapsułkach doustnych podawaną na jedną godzinę przed chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym porównywano do jednokrotnego podania dożylnego 250 mikrogramów produktu Aloxi na 30 minut przed chemioterapią. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej deksametazon lub placebo dodatkowo do przydzielonego leczenia. Większość pacjentów w badaniu stanowiły kobiety (73 %), rasy białej (69 %), które nie przyjmowały uprzednio chemioterapii (59 %). Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 godz., 24-120 godz. i 0-120 godz. Skuteczność polegała na wykazaniu równoważności palonosetronu podawanego doustnie w porównaniu do zatwierdzonej postaci dożylnej. Kryteria równoważności były spełnione jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności 98,3 % dla różnicy w całkowitych współczynnikach odpowiedzi dla dawki palonosetronu podawanego doustnie i zatwierdzonej postaci dożylnej była większa niż -15 %. Margines równoważności wyniósł 15 %.

Jak pokazano w Tabeli 1, doustne kapsułki Aloxi 500 mikrogramów były równoważne aktywnemu lekowi referencyjnemu w okresie 0 do 24 godz. i 0 do 120 godz.; jednakże, w okresie 24 do 120 godz. równoważność nie została wykazana.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 217 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w wieloośrodkowym badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w kapsułkach w dawce 750 mikrogramów nawet przez 4 cykle chemioterapii spośród całkowitych 654 cykli chemioterapii. Około 74 % pacjentów otrzymało również deksametazon w pojedynczej dawce, doustnie lub dożylnie na 30 minut przed chemioterapią. Całkowita odpowiedź nie była formalnie oceniana dla powtórnego cyklu podania. Jednakże, w ujęciu ogólnym, działanie przeciwwymiotne w okresie 0 do 24 godz. było zbliżone w czasie kolejno powtarzanych cykli i podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy.

	Aloxi 500 mikrogramów (n=160), podawany doustnie	Aloxi 250 mikrogramów (n=162) podawany dożylnie	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) przedział ufności [CI]^b = 98,3 %				
0-24 godz.	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24-120 godz.	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0-120 godz.	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) wartość p^c				
0-24 godz.	74,4	68,5	5,9	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	56,3	62,3	-6,0	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	52,5	56,2	-3,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta) wartość p^c				
0-24 godz.	58,8	57,4	1,4	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	49,4	47,5	1,9	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,6	42,6	3,0	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność produktu Aloxi podawanego doustnie i produktu Aloxi podawanego dożylnie.

^c Test chi-kwadrat; poziomy istotności dla alfa 0,0167 (dostosowane do porównań wielokrotnych)

W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego. Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QTc oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moxifloksacyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osobników. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 µg/kg i 10 µg/kg, analizowano w badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat (31 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 µg/kg w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 µg/kg wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%. Informacja dotycząca farmakokinetyki została przedstawiona w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post Operative Nausea and Vomiting, PONV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg i 3 µg/kg, porównano w badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg i 3 µg/kg (88% vs 84%).

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, palonosetron jest dobrze wchłaniany z biodostępnością całkowitą sięgającą 97%. U zdrowych osób po podaniu doustnym pojedynczej dawki przy zastosowaniu buforowanych roztworów maksymalne stężenia palonosetronu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) były proporcjonalne do dawki dla dawek w zakresie 3,0 do 80 µg/kg mc.

U 36 zdrowych mężczyzn i kobiet po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg palonosetronu w kapsułkach, maksymalne stężenie palonosetronu w osoczu (C_{max}) wynosiło $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (średnia $\pm$ SD) a czas uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosił $5,1 \pm 1,7$ godz. U kobiet (n=18), średnie AUC było o 35 % wyższe i średnie C_{max} było o 26 % wyższe, aniżeli u mężczyzn (n=18).

U 12 pacjentów z rakiem po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg palonosetronu w kapsułkach na godzinę przed chemioterapią, C_{max} wynosiło $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a T_{max} wynosił $5,1 \pm 5,9$ godz. AUC był o 30 % wyższy u pacjentów z rakiem aniżeli u zdrowych ochotników.

Dieta bogata w tłuszcze nie miała wpływu na wartości C_{max} i AUC palonosetronu podawanego doustnie. Dlatego też, produkt Aloxi w kapsułkach może być przyjmowany bez względu na posiłki.

Dystrybucja leku

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62 % palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40 % leku jest wydalone przez nerki, a około 50 % podlega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1 % aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami o powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym dawki pojedynczej 750 mikrogramów palonosetronu znakowanego węglem C¹⁴ sześciu zdrowym ochotnikom, 85 % do 93 % całkowitej radioaktywności było wydalone z moczem, a 5 % do 8 % było wydalone z kałem. Ilość wydalanego z moczem palonosetronu w postaci niezmienionej stanowiła około 40 % podanej dawki. U zdrowych ochotników, po podaniu 500 mikrogramów palonosetronu w postaci kapsulek, końcowy okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) palonosetronu wyniósł 37 ± 12 godz. (średnia $\pm$ SD), u pacjentów z rakiem $t_{1/2}$ wyniósł 48 ± 19 godz. Po dożylnym podaniu dawki pojedynczej 0,75 mg palonosetronu, całkowity klirens palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił 160 ± 35 ml/h/kg mc. (średnia $\pm$ SD), a klirens nerkowy $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg mc..

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na własności farmakokinetyczne palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na własności farmakokinetyczne palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież

We wszystkich grupach wiekowych (>28 dni do 23 miesięcy (11 pacjentów), 2 do 11 lat (30 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów)) w grupie dzieci i młodzieży, u których wystąpiły wymioty związane z chemioterapią, ekspozycja na palonosetron była w zasadzie proporcjonalna do wielkości dawki, przy podawaniu 3 μ g/kg oraz 10 μ g/kg. Zarówno klirens, jak i objętość dystrybucji, zwiększają się wraz z wiekiem, głównie ze względu na spodziewany przyrost masy ciała w grupach wiekowych. Wartości średniego okresu półtrwania w fazie eliminacji mieściły się zakresie 21-37 godzin i nie ulegały zmianie ze względu na wielkość dawki lub wiek. Płeć nie miała wpływu na klirens, objętość dystrybucji lub okres półtrwania. Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Zaburzenie czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Niemniej jednak w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości prawidłowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenie czynności wątroby:

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagennego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 15-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy.

Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że produkt Aloxi jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Mono/diglicerydy kwasu kaprylowego/kaprowego
Poliglicerolu oleinian
Glicerol
Woda oczyszczona
Butylohydroksyanizol (BHA)

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Sorbitol (E420)/
Glicerol
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku:

Żelaza tlenek, czarny (E172)
Octanu poliwinylu ftalan

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii poliamid/aluminium/PVC zawierający jedną lub pięć kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMER(-Y) ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22 marzec 2005/23 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH)
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Irlandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA, WIAŻĄCE PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) obejmujące okres sześciu miesięcy dopóki Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) nie zadecyduje inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Palonosetron (w postaci chlorowodoru)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).
Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek oraz kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 x fiolka 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie
Wyłącznie do użytku jednorazowego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Jakikolwiek niewykorzystany roztwór należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/306/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Palonosetron

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie
Palonosetron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sorbitol. W celu uzyskania dalszej informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 kapsułka miękka
5 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Aloxi 500 mikrogramów

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie
Palonosetron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Palonosetron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Aloxi i w jakim celu się go stosuje.
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Aloxi.
3. Jak stosować Aloxi.
4. Możliwe działania niepożądane.
5. Jak przechowywać Aloxi.
6. Inne informacje.

1. CO TO JEST ALOXI I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Aloxi należy do grupy leków nazywanych antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₃.

Ma on zdolność blokowania działania substancji chemicznej, serotoniny, która może powodować nudności i wymioty.

Aloxi jest stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową u dorosłych.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ ALOXI

Nie stosować leku Aloxi

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na substancję czynną, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Aloxi.

Zachować szczególną ostrożność, stosując Aloxi

- jeżeli u pacjenta występuje ostra niedrożność jelit lub w przeszłości wielokrotnie występowały zaparcia.
- jeżeli pacjent stosuje Aloxi równocześnie z innymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca takie jak amiodaron, nikardypina, chinidyna, moksyflokscyna, erytromycyna, haloperydol, chloropromazyna, kwetiapina, tiorydazyna, domperydon.
- jeżeli w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT).

Nie jest zalecane przyjmowanie Aloxi w dniach następujących po chemioterapii jeśli pacjent nie jest poddawany kolejnemu cyklowi chemioterapii.

Stosowanie Aloxi z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uzna, że mogła zajść w ciążę, lekarz prowadzący poda Aloxi wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy Aloxi stosowany przez kobiety w ciąży może wywoływać działania niepożądane.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uzna, że mogła zajść w ciążę, przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Aloxi jest wydzielany z mlekiem karmiących matek.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed zastosowaniem leku Aloxi należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Aloxi może powodować zawroty głowy lub uczucie znużenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać żadnych przyrządów lub maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach Aloxi

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tzn. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ ALOXI

Najczęściej lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie Aloxi około 30 minut przed podaniem chemioterapii. Zwykle zalecana dawka leku Aloxi wynosi 250 mikrogramów i jest podawana w szybkim wstrzyknięciu (tzw. bolusie) dożylnym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Aloxi może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (występuje u więcej niż 1 pacjenta na 10); często (występuje u 1 do 10 pacjentów na 100); niezbyt często (występuje u 1 do 10 pacjentów na 1 000); rzadko (występuje u 1 do 10 pacjentów na 10 000); bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 pacjenta na 10 000); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częste działania niepożądane:

ból głowy, zawroty głowy, zaparcie i biegunka.

Niezbyt częste działania niepożądane:

- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi
- zaburzenia rytmu serca lub niedokrwienie mięśnia sercowego
- zmiana zabarwienia i (lub) powiększenie żył
- nieprawidłowo duże lub małe stężenia potasu we krwi

- duże stężenie cukru we krwi lub obecność cukru w moczu
- małe stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie niektórych enzymów wątrobowych
- euforia lub lęk
- nadmierna senność lub bezsenność
- zmniejszenie i utrata apetytu
- osłabienie, uczucie przemęczenia, gorączka lub objawy grypopodobne
- uczucie zdrętwienia, pieczenia, klucia i mrowienia skóry
- swędząca wysypka
- zaburzenia widzenia lub podrażnienie oczu
- choroba lokomocyjna
- uczucie dzwonienia w uszach
- czkawka, wzdęcia z oddawaniem znacznej ilości gazów, uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia trawienia
- ból brzucha i ból w nadbrzuszu
- trudności w oddawaniu moczu
- bóle stawów
- zaburzenia elektrokardiogramu (wydłużenie odstępu QT)

Bardzo rzadkie działania niepożądane:

Reakcje alergiczne (uczuleniowe) na lek Aloxi, (objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, obrzęk języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść, można również zaobserwować swędzącą, guzową wysypkę (pokrzywka)), pieczenie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ ALOXI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Aloxi

- Substancją czynną leku jest palonosetron (w postaci chlorowodorku).
Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu. Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu.
- Inne składniki leku to mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek i kwas solny.

Jak wygląda Aloxi i co zawiera opakowanie

Lek Aloxi roztwór do wstrzykiwań jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem dostępnym w opakowaniach zawierających jedną fiolkę (ze szkła typu I z korkiem z silikonowanej gumy chlorobutylowej i aluminiową nakrywką), która zawiera 5 ml roztworu. Każda fiolka zawiera jedną dawkę.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie Palonosetron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Aloxi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Aloxi
3. Jak stosować Aloxi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Aloxi
6. Inne informacje

1. CO TO JEST ALOXI I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Aloxi należy do grupy leków nazywanych antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₃.

Ma on zdolność blokowania działania substancji chemicznej, serotoniny, która u dorosłych może powodować nudności i wymioty.

Aloxi jest stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową u dorosłych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM ALOXI

Kiedy nie stosować leku Aloxi

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Aloxi (pełny wykaz składników, patrz punkt 6 „Inne informacje”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując Aloxi

- jeżeli u pacjenta występuje ostra niedrożność jelit lub w przeszłości wielokrotnie występowały zaparcia;
- jeżeli pacjent stosuje Aloxi równocześnie z innymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca takie jak amiodaron, nikardypina, chinidyna, moksyflokscyna, erytromycyna, haloperydol, chloropromazyna, kwetiapina, tiorydazyna, domperydon ;
- jeżeli w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT).

Nie jest zalecane przyjmowanie Aloxi w dniach następujących po chemioterapii, jeśli pacjent nie jest poddawany kolejnemu cyklowi chemioterapii.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Aloxi z jedzeniem i piciem

Lek Aloxi może być przyjmowany z jedzeniem i bez jedzenia.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uzna, że mogła zajść w ciążę, lekarz prowadzący zastosuje Aloxi wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy Aloxi stosowany przez kobiety w ciąży może wywoływać działania niepożądane.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uzna, że mogła zajść w ciążę, przed zastosowaniem każdego leku powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Aloxi jest wydzielany z mlekiem karmiących matek.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed zastosowaniem leku Aloxi powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Aloxi może powodować zawroty głowy lub uczucie znużenia. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach Aloxi

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego produktu leczniczego

Lek ten może zawierać śladowe ilości lecytyny otrzymywanej z soi. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, w przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść. Może również wystąpić swędząca, guzowata wysypka (pokrzywka).

3. JAK STOSOWAĆ ALOXI

Aloxi należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

W większości przypadków kapsułki Aloxi należy przyjąć około 60 minut przed podaniem chemioterapii. Zazwyczaj stosowana dawka leku Aloxi to jedna kapsułka (500 mikrogramów), przyjmowana z jedzeniem lub bez jedzenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Aloxi

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna kapsułka leku Aloxi. Jeżeli zachodzi podejrzenie przyjęcia większej niż zalecana dawki, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Aloxi

Pominięcie zastosowania Aloxi jest mało prawdopodobne. Jednak, jeżeli zachodzi podejrzenie pominięcia dawki, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Przerwanie stosowania leku Aloxi

Lek Aloxi jest stosowany w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom spowodowanym przez chemioterapię. W przypadku, gdy pacjent nie życzy sobie otrzymywać leku Aloxi, powinien dokładnie

omówić to ze swoim lekarzem. Jeżeli pacjent zdecyduje o nie przyjmowaniu leku Aloxi (lub innego podobnego leku), należy oczekiwać, że na skutek chemioterapii wystąpią nudności i (lub) wymioty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Aloxi może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (występuje u więcej niż 1 pacjenta na 10); często (występuje u 1 do 10 pacjentów na 100); niezbyt często (występuje u 1 do 10 pacjentów na 1 000); rzadko (występuje u 1 do 10 pacjentów na 10 000); bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 pacjenta na 10 000); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częste działanie niepożądane :
ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane:
trudności w zasypianiu
płytki oddech
obrzęk oka
zaburzenia impulsów elektrycznych w sercu
zaparcie
nudności
duże stężenie barwnika bilirubiny we krwi (wyznacznik problemów z wątrobą)
ból mięśni

Bardzo rzadkie działania niepożądane:
Reakcja alergiczna (uczuleniowa)
Objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, obrzęk języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść, można również zaobserwować swędzącą, guzowatą wysypkę (pokrzywka). Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów reakcji alergicznej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ ALOXI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Nie stosować leku Aloxi po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Aloxi

- Substancją czynną leku jest palonosetron.
Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).

- Ponadto lek zawiera mono/diglicerydy kwasu kaprylowego/kaprowego, poliglicerolu oleinian, glicerol, woda oczyszczona, butylohydroksyanizol (BHA), żelatyna, sorbitol (E420), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), octanu poliwinyłu ftalan, i makrogol 400.

Jak wygląda Aloxi i co zawiera opakowanie

Lek Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie to lekko beżowe, nieprzezroczyste, owalne kapsułki z nadrukowanym czarnym logo „ALO”, wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem. Są one dostępne w blistrach poliamid/aluminium/PVC zawierających jedną lub pięć kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.