

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aloxi 250 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 50 микрограма палоносетрон (palonosetron) (под формата на хидрохлорид).

Всеки флакон от 5 ml разтвор съдържа 250 микрограма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aloxi е показан при възрастни за:

- предотвратяване на силно гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна антитуморна химиотерапия,
- предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна антитуморна химиотерапия.

Aloxi е показан при педиатрични пациенти на възраст 1 месец и по-големи за:

- предотвратяване на остро гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна антитуморна химиотерапия, и предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна антитуморна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Aloxi трябва да се използва само преди прилагане на химиотерапия. Този лекарствен продукт трябва да се прилага от медицински специалист при подходящо медицинско наблюдение.

Дозировка

Възрастни

250 микрограма палоносетрон се прилага под формата на еднократна интравенозна болус инжекция около 30 минути преди започване на химиотерапията. Aloxi трябва да се инжектира в продължение на поне 30 секунди.

Ефикасността на Aloxi за предотвратяване на гадене и повръщане, индуцирани от силно еметогенна химиотерапия, може да се повиши чрез приложение на кортикостероид непосредствено преди химиотерапията.

Хора в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Деца и юноши (на възраст от 1 месец до 17 години):

20 микрограма/kg (максималната обща доза не трябва да надвишава 1500 микрограма) палоносетрон, приложен като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия, започваща приблизително 30 минути преди началото на химиотерапията.

Безопасността и ефикасността на Aloxi при деца на възраст под 1 месец не са установени. Липсват данни. Има ограничени данни за употребата на Aloxi за предотвратяване на гадене и повръщане при деца под 2-годишна възраст.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Няма данни за пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през червата, пациенти с анамнеза за запек или със симптоми на подостра чревна обструкция, трябва внимателно да се наблюдават след приложението. Съобщени са два случая на запек с обструкция от фекални маси, свързани с палоносетрон 750 микрограма, при които се е наложила хоспитализация.

При всички изследвани дози палоносетрон не е довел до клинично значимо удължаване на QTc интервала. Проведено е конкретно цялостно проучване на QT/QTc при здрави доброволци за дефинитивни данни, показващи ефекта на палоносетрон върху QT/QTc (вж. точка 5.1).

Въпреки това, както и при другите 5-HT₃ антагонисти, трябва да се внимава при употребата на палоносетрон при пациенти, които имат или биха могли да развият удължаване на QT интервала. Тези условия включват пациенти с лична или семейна анамнеза за удължаване на QT интервала, електролитни отклонения, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии, нарушения на проводимостта и при пациенти, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала или електролитни отклонения. Хипокалиемията и хипомагнеземията трябва да се коригират преди приложение на 5-HT₃-антагонист.

Има съобщения за серотонинов синдром при употребата на 5-HT₃ антагонисти или самостоятелно, или в комбинация с други серотонинергични лекарства (вкл. инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRI)).

Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите за симптоми, подобни на серотонинов синдром.

Алоxi не трябва да се използва за превенция или лечение на гадене и повръщане в дните след химиотерапията, ако не се асоциира с друго приложение на химиотерапия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Палоносетрон се метаболизира основно от CYP2D6 с минимално участие на изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензимите в клинично значими концентрации.

Химиотерапевтични средства

В предклинични проучвания палоносетрон не инхибира антитуморната активност на 5 проучени химиотерапевтични средства (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин и митомицин C).

Метоклопрамид

В клинично проучване не е показано значимо фармакокинетично взаимодействие между единична интравенозна доза палоносетрон и стационарната концентрация на перорално приет метоклопрамид, който е инхибитор на CYP2D6.

Индуктори и инхибитори на CYP2D6

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма значим ефект върху клирънса на палоносетрон при едновременно употреба с CYP2D6 индуктори (дексаметазон и рифампицин) и инхибитори (включително амиодарон, цеlexоксиб, хлорпромазин, циметидин, доксорубицин, флуоксетин, халоперидол, пароксетин, хинидин, ранитидин, ритонавир, сертралин или тербинафин).

Кортикостероиди

Палоносетрон е прилаган безопасно с кортикостероиди.

Серотонинергични лекарства (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след едновременната употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарства (вкл. SSRI и SNRI).

Други лекарствени продукти

Палоносетрон е прилаган безопасно с аналгетици, антиеметици/средства против гадене, антиспазмолитици и антихолинергични лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За палоносетрон няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. По отношение на преминаването през плацентата са налични ограничени данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3).

Няма наличен опит с палоносетрон по време на бременността при човека. Следователно палоносетрон не трябва да се използва при бременни жени, освен ако лекуващият лекар не реши, че е наложително.

Кърмене

Тъй като няма данни за екскретирането на палоносетрон в майчиното мляко, кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

Фертилитет

Няма данни относно ефекта на палоносетрон върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като палоносетрон може да индуцира замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да внимават при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания при възрастни при доза от 250 микрограма (общо 633 пациента) най-честите нежелани лекарствени реакции, поне евентуално свързани с Aloxi, са главоболие (9 %) и запек (5 %).

В клиничните проучвания са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции (НЛР), евентуално или вероятно свързани с Aloxi. Те са класифицирани като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). От постмаркетинговия опит се съобщава за много редки ($< 1/10\,000$) нежелани лекарствени реакции.

Във всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу в низходящ ред според тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Чести НЛР ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести НЛР ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки НЛР° ($< 1/10\,000$)
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, анафилаксия, анафилактични/анафилактоидни реакции и шок
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия, нарушения в метаболизма, хипокалциемия, хипокалиемия, анорексия, хипергликемия, понижен апетит	
Психични нарушения		Тревожност, еуфория	
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Сънливост, безсъние, парестезии, хиперсомния, периферна сетивна невропатия	
Нарушения на очите		Възпаление на очите, амблиопия	
Нарушения на ухото и лабиринта		Болест на пътуването, тинитус	

Сърдечни нарушения		Тахикардия, брадикардия, екстрасистоли, исхемия на миокарда, синусова тахикардия, синусова аритмия, суправентрикуларни екстрасистоли	
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония, промяна в цвета на вените, разширяване на вените	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	
Стомашно-чревни нарушения	Запек, диария	Диспепсия, болка в коремната и надкоремната област, сухота в устата, събиране на газове	
Хепато-билиарни нарушения		Хипербилирубинемия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алергичен дерматит, обриви придружени от сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан		Артралгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина, глюкозурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, пирексия, умора, чувство на горещина, грипоподобно заболяване	Реакция на мястото на инжектиране*
Изследвания		Повишени трансаминази, електрокардиограма с удължен QT интервал	

° От постмаркетинговия опит

* Включва следното: парене, втвърдяване, дискомфорт и болка

Педиатрична популация

В педиатрични клинични изпитвания за предотвратяване на гадене и повръщане, индуцирани от умерено или силно еметогенна химиотерапия, 402 пациенти получават единична доза палоносетрон (3, 10 или 20 mcg/kg). Следните чести или нечести нежелани лекарствени реакции се съобщават за палоносетрон, никоя не се съобщава с честота >1%.

Системо-органични класове	Чести НЛР ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести НЛР ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност, дискинезия
Сърдечни нарушения		Електрокардиограма с удължен QT интервал, нарушение на проводимостта, синусова тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея, епистаксис
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алергичен дерматит, пруритус, нарушение на кожата, уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, болка на мястото на инфузията, реакция на мястото на инфузията, болка

Нежеланите лекарствени реакции са оценени при педиатрични пациенти, получавали палонсетрон за максимум 4 цикъла химиотерапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

В клиничните проучвания при възрастни са използвани дози до 6 mg. Групата на най-висока доза показва подобна честота на нежелани лекарствени реакции спрямо групите на по-ниски дози, без да се наблюдава зависимост между дозата и проявата на НЛР. В малко вероятните случаи на предозиране с Aloxi е необходимо да се приложи поддържащо лечение. Не са провеждани проучвания при диализа, но поради големия обем на разпределение, диализата не се очаква да бъде ефективно лечение при предозиране с Aloxi.

Педиатрична популация

При педиатричните клинични проучвания не се съобщават случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и средства против гадене, серотонинови (5 HT₃) антагонисти. АТС код: A04AA05

Палонсетрон е селективен с висок афинитет рецепторен антагонист на 5HT₃ рецептора.

В две рандомизирани двойно-слепи проучвания при общо 1 132 пациента, подложени на умерено еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, карбоплатин, циклофосфамид $\leq 1 500 \text{ mg/m}^2$ и доксорубин $> 25 \text{ mg/m}^2$, палонсетрон 250 микрограма и 750 микрограма е сравняван с ондансетрон 32 mg (4 часа полуживот) или доласетрон 100 mg (7,3

часа полуживот), приложени интравенозно в Ден 1, без дексаметазон.

В едно рандомизирано двойно-сляпо проучване при общо 667 пациента, подложени на силно еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, циклофосфамид $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ и дакарбазин, палонсетрон 250 микрограма и 750 микрограма е сравняван с ондансетрон 32 mg, приложен интравенозно в Ден 1. Дексаметазон е приложен профилактично преди химиотерапия при 67 % от пациентите.

Основните проучвания нямат за цел да се оцени ефикасността на палонсетрон върху забавяне на пристъпите на повръщане и гадене. Антиеметичното действие е наблюдавано в продължение на 0-24 часа, 24-120 часа и 0-120 часа. Резултатите от проучванията при умерено еметогенна химиотерапия и тези при силно еметогенна химиотерапия са обобщени в дадените по-долу таблици.

Палонсетрон е не по-малко активен от сравняваните продукти в острата фаза на емеzis, както при умерено, така и при силно еметогенни условия.

Въпреки че сравнителната ефикасност на палонсетрон при множествени цикли не е установена в контролирани клинични проучвания, 875 пациенти, включени в три проучвания във фаза 3, са продължили в едно отворено проучване върху безопасността, като са лекувани с палонсетрон 750 микрограма до максимум 9 допълнителни цикъла химиотерапия. Общата безопасност се поддържа по време на всички цикли.

Таблица 1: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Умерено еметогенна химиотерапия” в сравнение с ондансетрон

	Aloxi 250 µg (n=189)	Ондансетрон 32 mg (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Пълен отговор (без повръщане и без животоспасяващо лечение)				97,5 % ДИ^b
0 – 24 часа	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 часа	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 часа	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене)				p-стойност^c
0 – 24 часа	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 часа	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 часа	63,0	44,9	18,1	0,001
Без гадене (по скалата на Ликерт)				p-стойност^c
0 – 24 часа	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 часа	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 часа	45,0	36,2	8,8	NS

^a "Intent-to-treat" група

^b Проучването цели да покаже не по-малка ефикасност ("non-inferiority"). По-ниска граница, надвишаваща -15 %, показва не по-малка ефикасност на Aloxi и сравнявания с него продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0,05$.

Таблица 2: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Умерено еметогенна химиотерапия” в сравнение с доласетрон

	Aloxi 250 µg (n=185)	Доласетрон 100 mg (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Пълен отговор (без повръщане и без животоспасяващо лечение)				97,5 % ДИ^b
0 – 24 часа	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 часа	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 часа	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене)				p-стойност^c
0 – 24 часа	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 часа	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 часа	41,8	30,9	10,9	0,027
Без гадене (по скалата на Ликерт)				p-стойност^c
0 – 24 часа	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 часа	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 часа	33,9	22,5	11,4	0,014

^a "Intent-to-treat" група

^b Проучването цели да покаже не по-малка ефикасност. По-ниска граница, надвишаваща -15 %, показва не по-малка ефикасност на Aloxi и сравнявания с него продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0,05$.

Таблица 3: Процент пациенти^a, отговорили на лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването „Силно еметогенна химиотерапия” в сравнение с ондансетрон

	Aloxi 250 µg (n=223) %	Ондансетрон 32 mg (n=221) %	Delta %	
Пълен отговор (без повръщане и без животоспасяващо лечение)				97,5 % ДИ^b
0 – 24 часа	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 часа	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 часа	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Пълен контрол (пълен отговор и само леко гадене)				р-стойност^c
0 – 24 часа	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 часа	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 часа	37,7	29,0	8,7	NS
Без гадене (по скалата на Ликерт)				р-стойност^c
0 – 24 часа	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 часа	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 часа	33,6	32,1	1,5	NS

^a "Intent-to-treat" група

^b Проучването цели да покаже не по-малка ефикасност. По-ниска граница, надвишаваща -15 %, показва не по-малка ефикасност на Aloxi и сравнявания с него продукт.

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0,05$.

Ефектът на палонсетрон върху кръвното налягане, сърдечната честота и параметрите на ЕКГ, включително и QTc, са сравними с ондансетрон и доласетрон при клинични проучвания на индуцирани от химиотерапевтична схема гадене и повръщане (CINV). При неклинични проучвания палонсетрон притежава способността да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация, и да увеличи продължителността на акционния потенциал.

Ефектът на палонсетрон върху QTc интервала е оценен в двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано проучване при възрастни мъже и жени. Целта е да се оценят ЕКГ ефектите на i.v. приложен палонсетрон в единични дози от по 0,25, 0,75 или 2,25 mg при 221 здрави лица. Проучването не показва никакъв ефект върху продължителността на QT/QTc интервала, както и върху всякакъв друг ЕКГ интервал при дози до 2,25 mg. Не са показани никакви клинично значими промени на сърдечната честота, атриовентрикуларната (AV) проводимост и сърдечната реполяризация.

Педиатрична популация

Превенция на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV):

Безопасността и ефикасността на палонсетрон i.v. в единични дози от 3 µg/kg и 10 µg/kg са изследвани в първото клинично проучване при 72 пациенти в следните възрастови групи: >28 дни до 23 месеца (12 пациенти), 2 до 11 години (31 пациенти) и 12- до 17-годишна възраст (29 пациенти), получаващи силно или умерено еметогенна химиотерапия. И при двете дозови нива не са възникнали съображения за безопасност. Първичната променлива за ефикасност е процентът пациенти с пълен отговор (CR, дефиниран като липса на еметичен епизод и без животоспасяващо лечение) през първите 24 часа след началото на прилагане на химиотерапията. Ефикасността след

палоносетрон 10 µg/kg в сравнение с палоносетрон 3 µg/kg е респективно 54,1% и 37,1%.

Ефикасността на Aloxi за предотвратяване на индуцираните от химиотерапия гадене и повръщане при болни от рак педиатрични пациенти е показана във второ основно проучване за не по-малка ефикасност, сравняващо еднократна интравенозна инфузия на палоносетрон спрямо i.v. схема с ондансетрон. Общо 493 педиатрични пациенти на възраст 64 дни до 16,9 години, получаващи умерено (69,2%) до силно еметогенна химиотерапия (30,8%), са лекувани с палоносетрон 10 µg/kg (максимум 0,75 mg), палоносетрон 20 µg/kg (максимум 1,5 mg) или ондансетрон (3 x 0,15 mg/kg, максимална обща доза 32 mg) 30 минути преди началото на еметогенната химиотерапия по време на Цикъл 1. При повечето пациенти е била прилагана химиотерапия (78,5%) във всички групи за лечение. Приложените еметогенни химиотерапии включват доксорубин, циклофосфамид (< 1500 mg/m²), ифосфамид, цисплатин, дактиномицин, карбоплатин и даунорубин. Адювантни кортикостероиди, включващи дексаметазон, са приложени с химиотерапията при 55% от пациентите. Първичната крайна точка за ефикасност е пълен отговор в акутната фаза от първия цикъл химиотерапия, дефиниран като липса на повръщане, липса на гадене и без животоспасяващо лечение през първите 24 часа след започване на химиотерапията. Ефикасността се основава на доказване на не по-малка ефикасност на палоносетрон, приложен интравенозно, в сравнение с ондансетрон, приложен интравенозно. Критериите за не по-малка ефикасност са изпълнени, ако по-ниската граница на 97,5% доверителния интервал за разликата между честотата на пълно повлияване от интравенозните дози палоносетрон минус интравенозно приложения ондансетрон е по-голяма от -15%. В групите на палоносетрон 10 µg/kg, 20 µg/kg и ондансетрон процентът на пациентите с CR_{0-24h} е 54,2%, 59,4% и 58,6%. Тъй като 97,5% доверителния интервал (коригиран по страти Mantel-Haenszel тест) на разликата в CR_{0-24h} между палоносетрон 20 µg/kg и ондансетрон е [-11,7%, 12,4%], дозата от 20 µg/kg палоносетрон показва не по-малка ефикасност спрямо ондансетрон.

Въпреки че това проучване показва, че педиатричните пациенти се нуждаят от по-висока доза палоносетрон от възрастните за предотвратяване на индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане, профилът на безопасност съответства на установения профил при възрастните (вж. точка 4.8). Фармакокинетична информация е предоставена в точка 5.2.

Превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV):

Проведени са две педиатрични изпитвания. Безопасността и ефикасността на палоносетрон i.v. в единични дози от 1 µg/kg и 3 µg/kg са сравнени в първото клинично проучване при 150 пациенти в следните възрастови групи: >28 дни до 23 месеца (7 пациенти), 2 до 11 години (96 пациенти) и 12-до 16-годишна възраст (47 пациенти), претърпели планова хирургична интервенция. В никоя от групите за лечение не са възникнали съображения за безопасност. Процентът пациенти без повръщане в периода 0-72 часа след операцията е подобен след палоносетрон 1 µg/kg или 3 µg/kg (88% спр. 84%).

Второто педиатрично изпитване е многоцентрово, двойносляпо, двойнозаслепено, рандомизирано проучване с паралелни групи, с активна контрола, с единична доза, за доказване на не по-малка ефикасност, сравняващо i.v. палоносетрон (1 µg/kg, макс. 0,075 mg) и i.v. ондансетрон. Участват общо 670 педиатрични хирургични пациенти на възраст от 30 дни до 16,9 години. Първичната крайна точка за ефикасност, пълен отговор (CR: липса на повръщане, липса на гадене и без антиеметично животоспасяващо лечение) през първите 24 часа след операцията, се постига при 78,2% от пациентите в групата на палоносетрон и 82,7% в групата на ондансетрон. Като се има предвид предварително определената граница за не по-малка ефикасност -10%, коригираният по страти Mantel-Haenszel статистически доверителен интервал за не по малка ефикасност за разликата в първичната крайна точка, пълен отговор (CR) е [-10,5, 1,7%], следователно не се доказва не по-малка ефикасност. Не са възникнали нови проблеми с безопасността и при двете групи за лечение.

Моля, вижте точка 4.2 за информация за педиатрична употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозното приложение първоначално се наблюдава понижаване на плазмените концентрации, последвано от бавно елиминиране от организма, при среден терминален елиминационен полуживот от порядъка на 40 часа. Средните максимални плазмени концентрации ($C_{\max}$) и площта под кривата на съотношението концентрация/време ($AUC_{0-\infty}$) обикновено са пропорционални на дозата, при дози вариращи от 0,3-90 микрограма/kg при здрави индивиди и болни от рак пациенти.

След интравенозно приложение на палоносетрон 0,25 mg веднъж през ден за 3 дози при 11 пациенти с тестикularan рак средното ($\pm$ SD) увеличение на плазмената концентрация от ден 1 до ден 5 е 42 ± 34 %. След интравенозно приложение на палоносетрон 0,25 mg веднъж дневно за 3 дни при 12 здрави лица, средното ($\pm$ SD) увеличение на плазмената концентрация на палоносетрон от ден 1 до ден 3 е 110 ± 45 %.

Фармакокинетичните симулации показват, че цялостната експозиция ($AUC_{0-\infty}$) на 0,25 mg интравенозно приложен палоносетрон веднъж дневно за 3 последователни дни е подобна на единична интравенозна доза от 0,75 mg, въпреки че $C_{\max}$ на единичната доза от 0,75 mg е по-висока.

Разпределение

В препоръчаната доза палоносетрон се разпределя широко в организма с обем на разпределение приблизително от 6,9 до 7,9 l/kg. Около 62 % от палоносетрон се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Палоносетрон се елиминира по два начина, около 40 % чрез бъбреците и около 50 % се метаболизира до два основни метаболита, които имат по-малко от 1 % от активността на палоносетрон като 5HT₃ рецепторен антагонист. Проучванията *in vitro* на метаболизма показват, че изоензимите CYP2D6 и в по-малка степен, CYP3A4 и CYP1A2, участват в метаболизма на палоносетрон. Клиничните фармакокинетични параметри, обаче, не се различават значително между слабите и силни метаболитатори на субстрати на CYP2D6. Палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензимите в клинично значими концентрации.

Елиминиране

След единична интравенозна доза от 10 микрограма/kg [¹⁴C]-палоносетрон, приблизително 80 % от дозата се отделя в рамките на 144 часа в урината, като съдържанието на палоносетрон е около 40 % от приетата доза, под формата на непроменено активно вещество. След еднократна интравенозна болус инжекция при здрави индивиди тоталният телесен клирънс на палоносетрон е 173 ± 73 ml/min, а бъбречният клирънс е 53 ± 29 ml/min. Ниският тотален телесен клирънс и големият обем на разпределение водят до терминален елиминационен полуживот от плазмата приблизително 40 часа. При 10 % от пациентите средният терминален елиминационен полуживот е над 100 часа.

Фармакокинетични свойства при отделни популации

Хора в старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата при хора в старческа възраст.

Пол

Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата в зависимост от пола на пациента.

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни за единична доза i.v. приложен Aloxi са получени от подгрупа болни от рак педиатрични пациенти (n=280), които са получили 10 µg/kg или 20 µg/kg. Когато дозата е увеличена от 10 µg/kg на 20 µg/kg, се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на средната AUC. След единична интравенозна инфузия на Aloxi 20 µg/kg пиковите плазмени концентрации (C_T), съобщени в края на 15-минутната инфузия, са силно вариабилни във всички възрастови групи и обикновено са по-ниски при пациенти < 6 години, отколкото при по-големи педиатрични пациенти. Медианата на полуживот е 29,5 часа във всички възрастови групи и варира от около 20 до 30 часа между възрастовите групи след приложение на 20 µg/kg.

Тоталният телесен клирънс (l/h/kg) при пациентите на възраст от 12 до 17 години е подобен на този при здравите възрастни. Няма привидни различия в обема на разпределение, изразен в l/kg.

Таблица 4. Фармакокинетични параметри при болни от рак педиатрични пациенти след интравенозна инфузия на Aloxi с доза 20 µg /kg в продължение на 15 min и при болни от рак възрастни, получаващи дози от 3 и 10 µg/kg палонсетрон посредством интравенозна болус инжекция.

	Болни от рак педиатрични пациенти ^a				Болни от рак възрастни ^b	
	<2 г	2 до <6 г	6 до <12 г	12 до <17 г	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81.8 (23.9)
t _{1/2} , часа	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49.8 (14.4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Клирънс ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0.13 (0.05)
Обем на разпределение ^{c, d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9.56 (4.21)

^a ФК параметри, изразени като средно геометрично (CV) освен за T_{1/2}, което представлява медиана.

^b ФК параметри, изразени като средно аритметично (SD)

^c Клирънсът и обемът на разпределение при педиатричните пациенти са изчислени и коригирани спрямо теглото както от групата на доза 10 µg /kg, така и на 20 µg /kg комбинирано. При възрастни в заглавието на колоната са указани различните дозови нива.

^d Vss се съобщава за педиатрични болни от рак пациенти, докато Vz се съобщава за болни от рак възрастни .

Бъбречно увреждане

Лекото до умерено бъбречно увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетичните параметри на палонсетрон. Тежката бъбречна недостатъчност намалява бъбречния клирънс, но въпреки това тоталният телесен клирънс при такива пациенти е подобен на този при здрави индивиди. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху тоталният телесен клирънс на

палоносетрон при сравнение със здрави индивиди. Въпреки че терминалният елиминационен полуживот и средната системна експозиция на палоносетрон се увеличават при пациенти с тежко чернодробно увреждане, това не изисква намаляване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Неклинични проучвания показват, че палоносетрон само в много високи концентрации може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и ре-поляризация, и да увеличи продължителността на акционния потенциал.

Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията при животни има ограничени данни, отнасящи се до преминаването през плацентата (вж. точка 4.6).

Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка равняваща се на поне 30 пъти терапевтичната експозиция при хората), прилагани ежедневно в продължение на период от две години, водят до повишена честота на тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната кора) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки. Обуславящите ги механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като Aloxi е показан за еднократно приложение при хора, не се смята, че тези данни имат значение при клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Двунатриев едетат
Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години.

След като флаконът веднъж бъде отворен, използвайте веднага и изхвърлете всяко количество неизползван разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I, със силиконизирана гумена запушалка от хлоробутил и алуминиева капачка.

Предлага се в опаковки от по 1 флакон, съдържащ 5 ml разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Само за еднократна употреба, целият неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/306/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2005 г.

Дата на последно подновяване: 23 март 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aloxi 500 микрограма меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 500 микрограма палонсетрон (*palonosetron*) (под формата на хидрохлорид).

Помощно вещество (помощни вещества):

Всяка капсула съдържа 7 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Обикновени, светлобежови, непрозрачни, кръгли до овални, меки желатинови капсули, пълни с бистър жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aloxi е показан при възрастни за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна антитуморна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Aloxi трябва да се използва само преди прилагане на химиотерапия.

Дозировка

Възрастни

500 микрограма палонсетрон се прилага перорално около един час преди започване на химиотерапията.

Хора в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aloxi при деца не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.
Няма данни за пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа.

Начин на приложение

За перорално приложение.
Aloxі може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през червата, пациенти с анамнеза за запек или със симптоми на подостра чревна обструкция, трябва внимателно да се наблюдават след приложението. Съобщени са два случая на запек с обструкция от фекални маси, свързани с палоносетрон 750 микрограма, при които се е наложила хоспитализация.

При всички изследвани дози палоносетрон не е довел до клинично значимо удължаване на QT коригирания интервал. Проведено е конкретно цялостно проучване на QT/QTc при здрави доброволци за дефинитивни данни, показващи ефекта на палоносетрон върху QT/QTc (вж. точка 5.1).

Въпреки това, както и при другите 5-HT₃ антагонисти, трябва да се внимава при употребата на палоносетрон при пациенти, които имат или биха могли да развият удължаване на QT интервала. Тези условия включват пациенти с лична или семейна анамнеза за удължаване на QT интервала, електролитни отклонения, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии, нарушения на проводимостта и при пациенти, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала или електролитни отклонения. Хипокалиемията и хипомагнеземията трябва да се коригират преди приложение на 5-HT₃-антагонист.

Има съобщения за серотонинов синдром при употребата на 5-HT₃ антагонисти или самостоятелно, или в комбинация с други серотонинергични лекарства (вкл. инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRI). Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите за симптоми, подобни на серотонинов синдром.

Aloxі не трябва да се използва за превенция или лечение на гадене и повръщане в дните след химиотерапията, ако не се асоциира с друго приложение на химиотерапия.

Aloxі съдържа сорбитол. Пациенти с редкия наследствен проблем фруктозна непоносимост не трябва да приемат този лекарствен продукт. Капсулите Aloxі може да съдържат също и следи от соев лецитин. Ето защо пациентите с известна свръхчувствителност към фъстъци или соя трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на алергична реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Палоносетрон се метаболизира основно от CYP2D6 с минимално участие на изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензимите в клинично значими концентрации.

Химиотерапевтични лекарствени продукти

В предклинични проучвания палоносетрон не инхибира антитуморната активност на 5 проучени химиотерапевтични средства (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин и митомицин С).

Метоклопрамид

В клинично проучване не е показано значимо фармакокинетично взаимодействие между единична интравенозна доза палоносетрон и стационарната концентрация на перорално приет метоклопрамид, който е инхибитор на CYP2D6.

Индуктори и инхибитори на CYP2D6

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма значим ефект върху клирънса на палоносетрон при едновременно употреба с CYP2D6 индуктори (дексаметазон и рифампицин) и инхибитори (включително амиодарон, цеlexоксид, хлорпромазин, циметидин, доксорубицин, флуоксетин, халоперидол, пароксетин, хинидин, ранитидин, ритонавир, сертралин или тербинафин).

Кортикостероиди

Палоносетрон е прилаган безопасно с кортикостероиди.

Серотонинергични лекарства (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след едновременната употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарства (вкл. SSRI и SNRI).

Други лекарствени продукти

Палоносетрон е прилаган безопасно с аналгетици, антиеметици/средства против гадене, антиспазмолитици и антихолинергични лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За палоносетрон няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. По отношение на преминаването през плацентата са налични ограничени данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3).

Няма наличен опит с палоносетрон по време на бременността при човека, затова палоносетрон не трябва да се използва при бременни жени, освен ако лекуващият лекар не реши, че е наложително.

Кърмене

Тъй като няма данни за екскретирането на палоносетрон в майчиното мляко, кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

Фертилитет

Няма данни относно ефекта на палоносетрон върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като палоносетрон може да причини замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да внимават при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания при доза от 500 микрограма (общо 161 пациенти) най-честата нежелана лекарствена реакция, поне възможно свързана с Aloxi, е главоболие (3,7 %).

В клиничните проучвания са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции (НЛР), възможно или вероятно свързани с Aloxi. Те са класифицирани като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Системо-органични класове	Чести НЛР	Нечести НЛР	
Психични нарушения		Безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие		
Нарушения на очите		Подуване на очите	
Сърдечни нарушения		Атриовентрикуларен блок първа степен, атриовентрикуларен блок втора степен	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		Запек, гадене	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан		Миалгия	
Изследвания		Повишен билирубин в кръвта	

По време на постмаркетинговия период в много редки случаи ($< 1/10\,000$) са се проявили реакции на свръхчувствителност при прилагане на инжекционен разтвор на палонсетрон за интравенозна употреба.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

В клиничните проучвания са използвани дози до 6 mg. Групата на най-висока доза показва подобна честота на нежеланите лекарствени реакции спрямо групите на по-ниски дози, без да се наблюдава зависимост между дозата и проявата на НЛР. В малко вероятните случаи на предозиране с Aloxi е необходимо да се приложи поддържащо лечение. Не са провеждани проучвания при диализа, но поради големия обем на разпределение, диализата не се очаква да бъде ефективно лечение при предозиране с Aloxi.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и средства против гадене, антагонисти на серотонина (5HT₃). АТС код: A04AA05

Палоносетрон е селективен рецепторен антагонист на 5HT₃ рецептора с висок афинитет. В едно многоцентрово рандомизирано двойно-сляпо активно контролирано проучване 635 пациенти са подложени на умерено еметогенна антитуморна химиотерапия. Единична доза от 250 mcg, 500 mcg или 750 mcg перорални капсули палоносетрон, приети един час преди умерено еметогенната химиотерапия, се сравнява с единична доза от 250 mcg Aloxi, приложена интравенозно 30 минути преди химиотерапията. Пациентите са рандомизирани или на дексаметазон, или на плацебо, като допълнение към определеното им лечение. Мнозинството пациенти в проучването са жени (73%), от бялата раса (69%) и преди това не са получавали химиотерапия (59%). Антиеметичното действие е наблюдавано в продължение на 0-24 часа, 24-120 часа и 0-120 часа.

Ефикасността се основава на доказване на не по-малка ефикасност на пероралните дози палоносетрон в сравнение с одобрения състав за интравенозно приложение. Критериите за не по-малка ефикасност са изпълнени, ако по-ниската граница на двустранния 98,3% доверителен интервал за разликата в степените на пълно повлияване от пероралните дози палоносетрон минус одобрения състав за интравенозно приложение е по-голяма от -15%. Границата за не по-малка ефикасност е 15%.

Както е показано в Таблица 1, пероралните капсули Aloxi 500 микрограма демонстрират не по-малка ефикасност спрямо активния сравнителен продукт във времевите интервали от 0 до 24 часа и от 0 до 120 часа; за времевия период от 24 до 120 часа обаче не се доказва не по-малка ефикасност.

Въпреки че сравнителната ефикасност на палоносетрон при многократни цикли не е доказана в контролирани клинични проучвания, 217 пациенти са включени в едно многоцентрово, открито проучване за безопасност, като са лекувани с палоносетрон капсули от 750 микрограма до максимум 4 цикъла химиотерапия в общо 654 цикъла химиотерапия. Приблизително 74% от пациентите получават също и единична перорална или интравенозна доза дексаметазон 30 минути преди химиотерапията. Пълното повлияване не е формално оценено за приложението в повторния цикъл. Като цяло обаче антиеметичният ефект за интервала 0-24 часа е подобен през цялата продължителност на последователно повтаряните цикли и общата безопасност се поддържа по време на всички цикли.

Таблица 1: Дял на пациентите^a, повлияни от лечението, представени според групата на лечение и фазата на проучването

	Aloxi перорално 500 микрограма (n=160)	Aloxi интравенозно 250 микрограма (n=162)	Делта	
	%	%	%	
Пълно повлияване (без повръщане и без животоспасяващо лечение)				98,3%
ДИ^b				
0-24 часа	76,3	70,4	5,9	[-6,5%, 18,2%]
24-120 часа	62,5	65,4	-2,9	[-16,3%, 10,5%]
0-120 часа	58,8	59,3	-0,5	[-14,2%, 13,2%]
Пълен контрол (пълно повлияване и само леко гадене)				р-стойност^c
0-24 часа	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 часа	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 часа	52,5	56,2	-3,7	NS
Без гадене (по скалата на Likert)				р-стойност^c
0-24 часа	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 часа	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 часа	45,6	42,6	3,0	NS

^a Intent-to-treat кохорта

^b Проучването цели да покаже не по-малка ефикасност. По-ниска граница, надвишаваща -15 %, показва не по-малка ефикасност между Aloxi перорално и сравнителния продукт Aloxi интравенозно.

^c Хи квадрат тест. Нива на значимост при алфа 0,0167 (коригирано спрямо многократни сравнения).

При неклинични проучвания палоносетрон притежава способността да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация, и да удължава продължителността на акционния потенциал.

Ефектът на палоносетрон върху QTc интервала е оценен в двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано проучване при възрастни мъже и жени. Целта е да се оценят ЕКГ ефектите на i.v. приложен палоносетрон в единични дози от 0,25, 0,75 или 2,25 mg при 221 здрави лица. Проучването не показва никакъв ефект върху продължителността на QT/QTc интервала, както и върху всякакъв друг ЕКГ интервал при дози до 2,25 mg. Не са показани никакви клинично значими промени на сърдечната честота, атриовентрикуларната (AV) проводимост и сърдечната реполяризация.

Педиатрична популация

Превенция на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV):

Безопасността и ефикасността на палоносетрон i.v. в единични дози от 3 µg/kg и 10 µg/kg са изследвани в първото клинично проучване при 72 пациенти в следните възрастови групи: >28 дни до 23 месеца (12 пациенти), 2 до 11 години (31 пациенти) и 12- до 17-годишна възраст (29 пациенти), получаващи силно или умерено еметогенна химиотерапия. И при двете дозови нива не са възникнали съображения за безопасност. Първичната променлива за ефикасност е процентът пациенти с пълен отговор (CR, дефиниран като липса на еметичен епизод и без животоспасяващо лечение) през първите 24 часа след началото на прилагане на химиотерапията. Ефикасността след палоносетрон 10 µg/kg в сравнение с палоносетрон 3 µg/kg е респективно 54,1% и 37,1%.

Ефикасността на Aloxi за предотвратяване на индуцираните от химиотерапия гадене и повръщане при болни от рак педиатрични пациенти е показана във второ основно проучване за не по-малка ефикасност, сравняващо еднократна интравенозна инфузия на палонсетрон спрямо i.v. схема с ондансетрон. Общо 493 педиатрични пациенти на възраст 64 дни до 16,9 години, получаващи умерено (69,2%) до силно еметогенна химиотерапия (30,8%), са лекувани с палонсетрон 10 µg/kg (максимум 0,75 mg), палонсетрон 20 µg/kg (максимум 1,5 mg) или ондансетрон (3 x 0,15 mg/kg, максимална обща доза 32 mg) 30 минути преди началото на еметогенната химиотерапия по време на Цикъл 1. При повечето пациенти е била прилагана химиотерапия (78,5%) във всички групи за лечение. Приложените еметогенни химиотерапии включват доксорубицин, циклофосфамид (< 1500 mg/m²), ифосфамид, цисплатин, дактиномицин, карбоплатин и даунорубицин. Адювантни кортикостероиди, включващи дексаметазон, са приложени с химиотерапията при 55% от пациентите. Първичната крайна точка за ефикасност е пълен отговор в акутната фаза от първия цикъл химиотерапия, дефиниран като липса на повръщане, липса на гадене и без животоспасяващо лечение през първите 24 часа след започване на химиотерапията. Ефикасността се основава на доказване на не по-малка ефикасност на палонсетрон, приложен интравенозно, в сравнение с ондансетрон, приложен интравенозно. Критериите за не по-малка ефикасност са изпълнени, ако по-ниската граница на 97,5% доверителния интервал за разликата между честотата на пълно повлияване от интравенозните дози палонсетрон минус интравенозно приложения ондансетрон е по-голяма от -15%. В групите на палонсетрон 10 µg/kg, 20 µg/kg и ондансетрон процентът на пациентите с CR_{0-24h} е 54,2%, 59,4% и 58,6%. Тъй като 97,5% доверителния интервал (коригиран по страти Mantel-Haenszel тест) на разликата в CR_{0-24h} между палонсетрон 20 µg/kg и ондансетрон е [-11,7%, 12,4%], дозата от 20 µg/kg палонсетрон показва не по-малка ефикасност спрямо ондансетрон.

Въпреки че това проучване показва, че педиатричните пациенти се нуждаят от по-висока доза палонсетрон от възрастните за предотвратяване на индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане, профилът на безопасност съответства на установения профил при възрастните (вж. точка 4.8). Фармакокинетична информация е предоставена в точка 5.2.

Превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV):

Проведени са две педиатрични изпитвания. Безопасността и ефикасността на палонсетрон i.v. в единични дози от 1 µg/kg и 3 µg/kg са сравнени в първото клинично проучване при 150 пациенти в следните възрастови групи: >28 дни до 23 месеца (7 пациенти), 2 до 11 години (96 пациенти) и 12-до 16-годишна възраст (47 пациенти), претърпели планова хирургична интервенция. В никоя от групите за лечение не са възникнали съображения за безопасност. Процентът пациенти без повръщане в периода 0-72 часа след операцията е подобен след палонсетрон 1 µg/kg или 3 µg/kg (88% спр. 84%).

Второто педиатрично изпитване е многоцентрово, двойносляпо, двойнозаслепено, рандомизирано проучване с паралелни групи, с активна контрола, с единична доза, за доказване на не по-малка ефикасност, сравняващо i.v. палонсетрон (1 µg/kg, макс. 0,075 mg) и i.v. ондансетрон. Участват общо 670 педиатрични хирургични пациенти, на възраст от 30 дни до 16,9 години. Първичната крайна точка за ефикасност, пълен отговор (CR: липса на повръщане, липса на гадене и без антиеметично животоспасяващо лечение) през първите 24 часа след операцията, се постига при 78,2% от пациентите в групата на палонсетрон и 82,7% в групата на ондансетрон. Като се има предвид предварително определената граница за не по-малка ефикасност -10%, коригираният по страти Mantel-Haenszel статистически доверителен интервал за не по малка ефикасност за разликата в първичната крайна точка, пълен отговор (CR) е [-10,5, 1,7%], следователно не се доказва не по-малка ефикасност. Не са възникнали нови проблеми за безопасността и при двете групи за лечение.

Моля, вижте точка 4.2 за информация за педиатрична употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След пероралното приложение палоносетрон се абсорбира добре, като абсолютната му бионаличност достига 97%. След единични перорални дози с използване на буфериран разтвор средните максимални концентрации на палоносетрон ($C_{\max}$) и площта под кривата концентрация/време ($AUC_{0-\infty}$) са пропорционални на дозата, при дози вариращи от 3,0 до 80 микрограма/kg при здрави индивиди.

При 36 здрави индивиди мъже и жени, на които е дадена единична перорална доза палоносетрон капсули от 500 микрограма, максималната плазмена концентрация на палоносетрон ($C_{\max}$) е $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (средно $\pm$ SD), а времето до максималната концентрация ($T_{\max}$) е $5,1 \pm 1,7$ часа. При жените ($n=18$) средната AUC е с 35% по-висока, а средната $C_{\max}$ е с 26% по-висока отколкото при мъжете ($n=18$).

При 12 болни от рак пациенти, на които е дадена единична перорална доза палоносетрон капсули от 500 микрограма един час преди химиотерапията, $C_{\max}$ е $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, а $T_{\max}$ е $5,1 \pm 5,9$ часа. AUC е 30% по-висока при болните от рак пациенти отколкото при здравите индивиди.

Храна с високо съдържание на мазнини не се отразява на $C_{\max}$ и AUC на пероралния палоносетрон. Следователно е без значение дали капсулите Aloxi се приемат със или без храна.

Разпределение

В препоръчаната доза палоносетрон се разпределя широко в организма с обем на разпределение приблизително от 6,9 до 7,9 l/kg. Около 62 % от палоносетрон се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Палоносетрон се елиминира по два начина, около 40 % чрез бъбреците и около 50 % се метаболизира до два основни метаболита, които имат по-малко от 1 % от активността на палоносетрон като 5HT₃ рецепторен антагонист. Проучванията *in vitro* на метаболизма показват, че изоензимите CYP2D6 и в по-малка степен, CYP3A4 и CYP1A2, участват в метаболизма на палоносетрон. Клиничните фармакокинетични параметри, обаче, не се различават значително между слабите и силни метаболитатори на субстрати на CYP2D6. Палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензимите в клинично значими концентрации.

Елиминиране

След прилагане на единична перорална доза от 750 микрограма [¹⁴C]-палоносетрон на шест здрави доброволци, 85% до 93 % от общата радиоактивност се отделя в урината, а 5% до 8% се отделя във фецеса. Количеството непроменен палоносетрон, което се отделя в урината, представлява около 40 % от приетата доза. При здравите индивиди, на които е даден палоносетрон капсули 500 микрограма, терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на палоносетрон е 37 ± 12 часа (средно $\pm$ SD), а при болните от рак пациенти $t_{1/2}$ е 48 ± 19 часа. След единична доза от приблизително 0,75 mg палоносетрон интравенозно тоталният телесен клирънс на палоносетрон при здрави индивиди е 160 ± 35 ml/h/kg (средно $\pm$ SD), а бъбречният клирънс е $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Фармакокинетични свойства при специални популации

Хора в старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата при хората в старческа възраст.

Пол

Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на палоносетрон. Не е необходимо адаптиране на дозата в зависимост от пола на пациента.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетични данни за единична доза i.v. приложен Aloxi са получени от подгрупа болни от рак педиатрични пациенти (n=280), които са получили 10 µg/kg или 20 µg/kg. Когато дозата е увеличена от 10 µg/kg на 20 µg/kg, се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на средната AUC. След единична интравенозна инфузия на Aloxi 20 µg/kg пиковите плазмени концентрации (C_T), съобщени в края на 15-минутната инфузия, са силно вариабилни във всички възрастови групи и обикновено са по-ниски при пациенти < 6 години, отколкото при по-големи педиатрични пациенти. Медианата на полуживот е 29,5 часа във всички възрастови групи и варира от около 20 до 30 часа между възрастовите групи след приложение на 20 µg/kg.

Тоталният телесен клирънс (l/h/kg) при пациентите на възраст от 12 до 17 години е подобен на този при здравите възрастни. Няма привидни различия в обема на разпределение, изразен в l/kg.

Таблица 2. Фармакокинетични параметри при болни от рак педиатрични пациенти след интравенозна инфузия на Aloxi с доза 20 µg /kg в продължение на 15 min и при болни от рак възрастни, получаващи дози от 3 и 10 µg/kg палонсетрон посредством интравенозна болус инжекция.

	Болни от рак педиатрични пациенти ^a				Болни от рак възрастни ^b	
	<2 г	2 до <6 г	6 до <12 г	12 до <17 г	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81.8 (23.9)
t _{1/2} , часа	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49.8 (14.4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Клирънс ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0.13 (0.05)
Обем на разпределение ^{c, d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9.56 (4.21)

^a ФК параметри, изразени като средно геометрично (CV) освен за T_{1/2}, което представлява медиана.

^b ФК параметри, изразени като средно аритметично (SD)

^c Клирънсът и обемът на разпределение при педиатричните пациенти са изчислени и коригирани спрямо теглото както от групата на доза 10 µg /kg, така и на 20 µg /kg комбинирано. При възрастни в заглавието на колоната са указани различните дозови нива.

^d Vss се съобщава за педиатрични болни от рак пациенти, докато Vz се съобщава за болни от рак възрастни.

Бъбречно увреждане

Лекото до умерено бъбречно увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетичните параметри на палонсетрон. Тежката бъбречна недостатъчност намалява бъбречния клирънс, но въпреки това тоталният телесен клирънс при такива пациенти е подобен на този при здрави индивиди. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху тоталният телесен клирънс на палоносетрон при сравнение със здрави индивиди. Въпреки че терминалният елиминационен полуживот и средната системна експозиция на палоносетрон се увеличават при пациенти с тежко чернодробно увреждане, това не изисква намаляване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Неклинични проучвания показват, че палоносетрон само в много високи концентрации може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация, и да удължава продължителността на акционния потенциал.

Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията при животни има ограничени данни, отнасящи се до преминаването през плацентата (вж. точка 4.6).

Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка равняваща се на поне 15 пъти терапевтичната експозиция при хората), прилагани ежедневно в продължение на период от две години, водят до повишена честота на тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната кора) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки.

Обуславящите ги механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като Alox_i е показан за еднократно приложение при хора, не се смята, че тези данни имат значение при клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Глицерол монокаприлокапроат (тип I)
Полиглицерол олеат
Глицерол
Пречистена вода
Бутилхидроксианизол

Състав на капсулата:

Желатин
Сорбитол
Глицерол
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от полиамид/алуминий/PVC, съдържащ една или пет меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2005 г.
Дата на последно подновяване: 23 март 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Алоxi инжекционен разтвор: Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

Алоxi меки капсули: Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aloxi 250 микрограма инжекционен разтвор
Палоносетрон (под формата на хидрохлорид)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 50 микрограма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).
Всеки флакон от 5 ml разтвор съдържа 250 микрограма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, динатриев едетат, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, вода за инжекции, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 x 5 ml флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да бъде изхвърлено.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/306/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Aloxi 250 микрограма инжекционен разтвор
Палоносетрон
За интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аloxі 500 микрограма меки капсули
Палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 500 микрограма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 мека капсула
5 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Република Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Aloxi 500 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aloxi 500 микрограма меки капсули
Палоносетрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Helsinn

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Aloxi 250 микрограма инжекционен разтвор Палоносетрон (Palonosetron)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Aloxi и за какво се използва.
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Aloxi.
3. Как да Ви се прилага Aloxi.
4. Възможни нежелани реакции.
5. Как да съхранявате Aloxi.
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Aloxi и за какво се използва

Aloxi съдържа активното вещество палоносетрон. Принадлежи към група лекарства, наричани „серотонинови (5HT₃) антагонисти“.

Aloxi се използва при възрастни, юноши и деца над едномесечна възраст за предотвратяване на гадене и повръщане, при лечения на рак, наречени „химиотерапия“.

Той действа като блокира действието на химично вещество, наречено серотонин, което може да причини гадене или повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Aloxi

Не използвайте Aloxi, ако:

- сте алергични към палоносетрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Няма да Ви бъде прилаган Aloxi, ако някое от горепосочените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Aloxi, ако:

- имате запушване на червата или често сте имали запек в миналото.
- Вие лично или семейството Ви сте имали проблеми със сърцето като промени в сърдечната дейност („удължаване на QT“).
- имате нелекуван дисбаланс на някои минерали в кръвта, като например на калий и магнезий.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или

медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Aloxi.

Други лекарства и Aloxi

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, уведомете ги, ако приемате следните лекарства:

Лекарства против депресия или тревожност

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате лекарства против депресия или тревожност, включително:

- лекарства, наречени SSRI („селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина“), като например флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, есциталопрам.
- лекарства, наречени SNRI („инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин“), като например венлафаксин, дулоксетин (могат да доведат до развитие на серотонинов синдром и трябва да се използват предпазливо).

Лекарства, които могат да повлияят сърдечната Ви дейност

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате лекарства, които повлияват сърдечната дейност – това се налага, тъй като те биха могли да причинят проблеми със сърдечната дейност, когато се приемат заедно с Aloxi. Те включват:

- лекарства за проблеми със сърцето като например амиодарон, никардипин, квинидин
- лекарства против инфекции като например моксифлоксацин, еритромицин
- лекарства за сериозни проблеми с психичното здраве като например халоперидол, хлорпромазин, кветиапин, тиоридазин
- лекарство против гадене или повръщане, наречено домперидон.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Aloxi – това се налага, тъй като тези лекарства биха могли да причинят проблеми със сърдечната дейност, когато се приемат заедно с Aloxi.

Бременност

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, Вашият лекар няма да Ви приложи Aloxi, освен ако не е крайно наложително. Причината е, че не е известно дали Aloxi може да навреди на бебето.

Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Кърмене

Не е известно дали Aloxi се отделя чрез кърмата.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни или уморени, след като Ви бъде приложено това лекарство. В подобен случай не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Aloxi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да Ви се прилага Aloxi

Обикновено Aloxi се прилага от лекар или медицинска сестра.

- Лекарството ще Ви бъде приложено около 30 минути преди започване на химиотерапия.

Възрастни

- Препоръчителната доза Aloxi е 250 микрограма.
- Прилага чрез инжекция във вена.

Деца и младежи (на възраст от 1 месец до 17 години)

- Лекарят ще определи точната доза в зависимост от телесното тегло.
- Максималната доза е 1500 микрограма.
- Aloxi ще бъде приложен чрез вливане (бавна инфузия във вена).

Не се препоръчва Aloxi да Ви бъде прилаган в дните след химиотерапия, освен ако не Ви предстои пореден цикъл химиотерапия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да възникнат с това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- алергична реакция – признаците могат да включват оток на устните, лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или колабиране, сърбящ, надигнат обрив (уртикария). Това е много рядка реакция: може да засегне до 1 на 10 000 души.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от изброените по-горе сериозни нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Възрастни

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие, усещане на замаяност
- запек и диария.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- промяна на цвета на вената и уголемяване на вените
- чувство на щастие, по-силно от обичайното, или чувство на тревожност
- усещане за сънливост или проблеми със съня
- намаление или загуба на апетита
- слабост, чувство на умора, висока температура или грипоподобни симптоми
- изтръпване, усещане за парене, бодежи или изтръпване на кожата
- кожни обриви със сърбеж
- нарушено зрение или раздразване на очите
- болест на пътуването

- шум в ушите
- хълцане, отделяне на газове (флатуленция), сухота в устата или нарушено храносмилане
- болка в коремната област (стомаха)
- затруднено уриниране
- болка в ставите

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от горепосочените нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции, установени при изследванията: могат да засегнат до 1 на 100 души

- високо или ниско кръвно налягане
- отклонения в честотата на сърдечната дейност или липса на кръвоснабдяване на сърцето
- неестествено високи или ниски нива на калий в кръвта
- високи нива на захар в кръвта или захар в урината
- ниски нива на калций в кръвта
- високи нива на пигмента билирубин в кръвта
- високи нива на някои чернодробни ензими
- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма) („удължаване на QT интервала“).

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- парене, болка или зачервяване на мястото на инжектиране.

Деца и младежи

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- замаяност
- конвулсивни движения на тялото
- нарушена сърдечна честота
- кашлица или задух
- кръвене от носа
- кожни обриви със сърбеж или копривна треска
- висока температура
- болка на мястото на инфузията

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от горепосочените нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aloxi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след съкращението „EXP” и „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
- Само за еднократна употреба, всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aloxi

- Активното вещество е палоносетрон (под формата на хидрохлорид). Всеки ml от разтвора съдържа 50 микрограма палоносетрон. Всеки флакон от 5 ml разтвор съдържа 250 микрограма палоносетрон.
- Другите съставки са манитол, двунатриев едетат, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и вода за инжекции, натриев хидроксид и солна киселина.

Как изглежда Aloxi и какво съдържа опаковката

Aloxi инжекционен разтвор е бистър, безцветен разтвор и се доставя в опаковка с един флакон от стъкло тип I със силиконизирана гумена запушалка от хлорбутил и алуминиева капачка, който съдържа 5 ml разтвор. Всеки флакон съдържа една доза.

Предлага се в опаковки от 1 флакон, съдържащ 5 милилитра разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Aloxi 500 микрограма меки капсули Палоносетрон (Palonosetron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Aloxi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aloxi
3. Как да приемате Aloxi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aloxi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aloxi и за какво се използва

Aloxi съдържа активното вещество палоносетрон. Принадлежи към група лекарства, наричани „серотонинови (5HT₃) антагонисти“.

Aloxi се използва при възрастни за предотвратяване на гадене и повръщане при лечения на рак, наречени „химиотерапия“.

Той действа като блокира действието на химично вещество, наречено серотонин, което може да причини гадене или повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aloxi

Не приемайте Aloxi, ако:

- сте алергични към палоносетрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не приемайте Aloxi, ако някое от горепосочените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Aloxi, ако:

- имате запушване на червата или често сте имали запек в миналото.
- Вие лично или семейството Ви сте имали проблеми със сърцето като промени в сърдечната дейност („удължаване на QT“).
- имате нелекуван дисбаланс на някои минерали в кръвта, като например на калий и магнезий.

Деца

Не давайте това лекарство на деца.

Други лекарства и Aloxi

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, уведомете ги, ако приемате следните лекарства:

Лекарства против депресия или тревожност

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някакви лекарства за лечение на депресия или тревожност, включително:

- лекарства, наречени SSRI („селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина“), като например флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, есциталопрам.
- лекарства, наречени SNRI („инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин“), като например венлафаксин, дулоксетин (могат да доведат до развитие на серотонинов синдром и трябва да се използват предпазливо).

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Aloxi.

Лекарства, които могат да повлияят сърдечната Ви дейност

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате лекарства, които повлияват сърдечната дейност – това се налага, тъй като те биха могли да причинят проблеми със сърдечната дейност, когато се приемат заедно с Aloxi. Те включват:

- лекарства за проблеми със сърцето като например амиодарон, никардипин, квинидин
- лекарства против инфекции като например моксифлоксацин, еритромицин
- лекарства за сериозни проблеми с психичното здраве като например халоперидол, хлорпромазин, кветиапин, тиоридазин
- лекарство против гадене или повръщане, наречено домперидон.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Aloxi – това се налага, тъй като тези лекарства биха могли да причинят проблеми със сърдечната дейност, когато се приемат заедно с Aloxi.

Бременност

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, Вашият лекар ще използва Aloxi само ако е крайно наложително. Причината е, че не е известно дали Aloxi може да навреди на бебето.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Кърмене

Не е известно дали Aloxi се отделя чрез кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни или уморени, след като приемете това лекарство. В подобен случай не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Aloxi съдържа сорбитол и може да съдържа следи от соя

Това лекарство съдържа 7 mg сорбитол (вид захар) във всяка капсула. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него, преди да вземете този продукт.

Aloxi може да съдържа следи от соев лецитин. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не приемайте това лекарство. Веднага се обадете на Вашия лекар, щом забележите някакви признаци на алергична реакция. Признаците може да включват уртикария, кожен обрив, сърбеж, затруднения при дишане и преглъщане, подуване на устата, лицето, устните, езика или гърлото, а понякога и понижено кръвно налягане.

3. Как да приемате Aloxi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза е една капсула (500 микрограма).
- Обикновено Вие ще приемате капсулата около 60 минути преди започване на химиотерапия.
- Това лекарство може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да приемате Aloxi в дните след химиотерапия, освен ако не Ви предстои пореден цикъл химиотерапия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aloxi

Ако смятате, че сте приели повече от необходимата доза Aloxi, уведомете Вашия лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да приемете Aloxi

Няма вероятност да пропуснете да приемете това лекарство. Ако обаче смятате, че сте пропуснали да приемете Вашата доза, уведомете Вашия лекар незабавно.

Ако сте спрели приема на Aloxi

Не спирайте приема на това лекарство, без да сте разговаряли с Вашия лекар. Ако решите да не приемате Aloxi (или други подобни лекарства), има вероятност химиотерапията да Ви причини гадене и/или повръщане.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да възникнат с това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- алергична реакция – признаците могат да включват оток на устните, лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или колабиране, сърбящ, надигнат обрив (уртикария). Това е много рядка реакция: може да засегне до 1 на 10 000 души.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от изброените по-горе сериозни нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- нарушения на съня
- задух
- подуване на очите

- нарушения в електрическите импулси на сърцето
- запек
- гадене
- високи нива на пигмента билирубин (маркер за чернодробни проблеми) в кръвта
- мускулни болки

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от горепосочените нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aloxi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху блистера и картонената кутия след съкращението „EXP” „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aloxi

- Активното вещество е палоносетрон. Всяка капсула съдържа 500 микрограма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).
- Другите съставки са глицерол монокаприлокапроат (тип I), полиглицерол олеат, глицерол, пречистена вода, бутилхидроксизол, желатин, сорбитол, титанов диоксид.

Как изглежда Aloxi и какво съдържа опаковката

Aloxi 500 микрограма меки капсули са обикновени, светлобежови, непрозрачни, кръгли до овални меки капсули, пълни с бистър, жълтеникав разтвор. Те се доставят в блистери от полиамид/алуминий/PVC, съдържащи една или пет капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>