

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aloxi 250 mikrogramm oldatos injekció.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 50 mikrogramm palonozetront tartalmaz milliliterenként (hidroklorid formájában). Az injekciós üvegben lévő 5 ml oldat 250 mikrogramm palonozetront tartalmaz (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aloxi felnőttek számára javallott:

- erősen emetogén kemoterápiához társuló akut hányinger és hányás megelőzése,
- közepesen emetogén kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzése.

Az Aloxi 1 hónapos és idősebb gyermekek számára javallott:

- erősen emetogén kemoterápiához társuló akut hányinger és hányás megelőzése és közepesen emetogén kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aloxi kizárólag a kemoterápiás gyógyszerek beadása előtt alkalmazható. Ezt a gyógyszert egészségügyi dolgozónak kell beadnia, megfelelő orvosi felügyelet mellett.

Adagolás

Felnőttek

A 250 mikrogramm palonozetront a kemoterápia megkezdése előtt körülbelül 30 perccel, egyszeri intravénás bolus injekcióban, 30 másodperc alatt kell beadni.

Az erősen emetogén kemoterápiához társuló hányinger és hányás hatékonyabban előzhető meg Aloxi-val, ha a kemoterápiát megelőzően kortikoszteroidot is alkalmazunk.

Idős betegek

Idős betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek

Gyermekek és serdülők (1 hónapostól 17 éves korig):

20 mikrogramm/kg (a maximális összdózis nem haladhatja meg az 1500 mikrogrammot) palonozetron egyszeri, 15 perces intravénás infúzió formájában, melynek beadását a kemoterápia kezdete előtt körülbelül 30 perccel kell megkezdeni.

Az Aloxi biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Az Aloxi 2 év alatti gyermekeknél hányinger és hányás megelőzésére történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Májkárosodás

Májfunkció-zavar esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Vesekárosodás

Vesefunkció-zavar esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Nem állnak rendelkezésre adatok a végstádiumú vesebetegségben hemodialízist kapó betegek esetén.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel a palonozetron megnövelheti a vastagbél tranzitidejét, az obstipációs kórelőzményű vagy szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket az Aloxi alkalmazását követően monitorozni kell. A 750 mikrogrammos palonozetronnal összefüggésben két esetben számoltak be kórházi kezelést igénylő, székletimpactatióval járó obstipációról.

A palonozetron egyetlen vizsgált dózisszinten sem indukált klinikailag szignifikáns QTc intervallum megnyúlást. Azért, hogy a palonozetron QT/QTc intervallumra gyakorolt hatását igazoló döntő adatokat nyerjenek, egészséges önkéntesek körében speciális, részletes QT/QTc-vizsgálatot végeztek (lásd 5.1 pont).

Azonban a többi 5-HT₃ antagonistához hasonlóan, óvatosan kell eljárni a palonozetron alkalmazásakor olyan betegeknél, akiknél megnyúlt a QT-intervallum, vagy valószínű ennek kialakulása. Azok a betegek tartoznak ebbe a csoportba, akiknek a személyes vagy családi kórelőzményében a QT-intervallum megnyúlása, az elektrolitháztartás zavara, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmiák, ingerületvezetési zavarok fordulnak elő, valamint akik antiarritmiás szereket, illetve a QT-intervallum megnyúlását vagy elektrolitzavarokat okozó egyéb gyógyszereket szednek. A hypokalaemiát és hypomagnesaemiát az 5-HT₃ antagonisták alkalmazása előtt rendezni kell.

Az 5-HT₃ antagonisták alkalmazása mellett – akár önmagukban, akár egyéb szerotonerg gyógyszerekkel (köztük szelektív szerotonin visszavétel-gátlókkal (SSRI) és szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátlókkal (SNRI)) kombinálva – szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be. Javasolt a betegeknél kellően odafigyelni a szerotonin-szindróma-szerű tünetekre.

Az Aloxi a kemoterápiát követő napokban a hányinger és a hányás megelőzésére, illetve kezelésére csak abban az esetben alkalmazható, ha másik kemoterápiás szert nem kap a beteg.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A palonozetron elsősorban a CYP2D6 révén metabolizálódik, melyhez kis mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek is hozzájárulnak. *In vitro* vizsgálatok alapján elmondható, hogy a palonozetron a klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem is indukálja a citokróm P450 izoenzimet.

Kemoterápiás szerek

Preklinikai vizsgálatokban a palonozetron nem gátolta a tesztelt öt kemoterápiás szer (ciszpaltin, ciklofoszfamid, citarabin, doxorubicin és mitomicin C) tumorelles hatását.

Metoklopramid

Egy klinikai vizsgálat során nem volt kimutatható jelentős farmakokinetikai kölsönhatás a palonozetron egyszeri intravénás dózisa és az orálisan adott CYP2D6 inhibitor metoklopramid egyensúlyi koncentrációja között.

CYP2D6 indukáló szerek és inhibitorok

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során kimutatták, hogy a palonozetron clearance-ére nem volt jelentős hatással a palonozetron CYP2D6 indukáló szerekkel (dexametazon és rifampicin) vagy inhibitorokkal (amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidín, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, kinidín, ranitidín, ritonavir, szertralín és terbinafin) való együttadása.

Kortikoszteroidok

A palonozetront kortikoszteroidokkal együtt biztonságosan alkalmazták.

Szerotonerg gyógyszerek (például SSRI-k és SNRI-k)

5-HT₃ antagonisták és egyéb szerotonerg gyógyszerek (köztük SSRI-k és SNRI-k) egyidejű alkalmazása után szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be.

Egyéb gyógyszerek

A palonozetront analgetikumokkal, antiemetikumokkal/hányinger elleni szerekkel, görcsoldókkal és antikolinerg szerekkel együtt biztonságosan alkalmazták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A palonozetronnal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Állatkísérletek nem igazoltak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést befolyásoló direkt vagy indirekt káros hatásokat. A placentán történő átjutással kapcsolatban (lásd 5.3 pont) csak kevés számú állatkísérletekből származó adat áll rendelkezésre.

Nincs tapasztalat a palonozetron humán terhesség során történő alkalmazására. Ezért a palonozetron terhes nők esetén ellenjavallt, kivéve, ha azt a kezelőorvos feltétlenül szükségesnek tartja.

Szoptatás

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a palonozetron anyatejbe történő kiválasztódásáról, a szoptatást a kezelés alatt abba kell hagyni.

Termékenység

A palonozetron termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincs adat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Mivel a palonozetron szédülést, álmoságot vagy fáradékonyságot eredményezhet, azokat a betegeket, akik gépjárművet vezetnek vagy gépeket üzemeltetnek, erre figyelmeztetni kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban 250 mikrogrammos dózis mellett (összesen 633 betegnél) a leggyakrabban észlelt mellékhatások, melyeket legalább valószínűsíthetően az Aloxi okozott, a fejfájás (9%) és az obstipáció (5%) voltak.

A klinikai vizsgálatokban az alábbi, esetlegesen vagy feltehetően az Aloxi-val járó nemkívánatos mellékhatásokat figyelték meg. Ezeket gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) mellékhatásokként kategorizálták. Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) mellékhatásokról a forgalomba hozatalt követően számoltak be.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| Szervrendszerenkénti csoportosítás | Gyakori mellékhatások ($\geq 1/100 - < 1/10$) | Nem gyakori mellékhatások ($\geq 1/1000 - < 1/100$) | Nagyon ritka ^o mellékhatások ($< 1/10\ 000$) |
|--|---|--|---|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | | Túlérzékenység, anaphylaxia, anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók és shock |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | | Hyperkalaemia, anyagcserezavarok, hypocalcaemia, hypokalaemia, anorexia, hyperglykaemia, csökkent étvágy | |
| Pszichiátriai kórképek | | Szorongás, eufóriás állapot | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Fejfájás, szédülés | Álmoság, insomnia, paraesthesia, hypersomnia, perifériás szenzoros neuropathia | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | Szemirritáció, amblyopia | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | | Mozgásbetegség, tinnitus | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | Tachycardia, bradycardia, extrasystolia, myocardialis ischaemia, sinus tachycardia, sinus arrhythmia, supraventricularis extrasystolia | |
| Érbetegségek és tünetek | | Hypotensio, hypertensio, véna elszíneződés, vénatágulat | |

| Szervrendszerenkénti csoportosítás | Gyakori mellékhatások (≥1/100 – <1/10) | Nem gyakori mellékhatások (≥1/1000 – <1/100) | Nagyon ritka^o mellékhatások (<1/10 000) |
|---|--|--|--|
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | Csuklás | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Obstipáció, diarrhoea | Dyspepsia, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, szájszárazság, flatulencia | |
| Máj-, és epebetegségek, illetve tünetek | | Hyperbilirubinaemia | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | Allergiás dermatitis, viszkető kiütés | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | | Arthralgia | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | Vizeletretenció, glycosuria | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | Asthenia, láz, fáradékonyság, forróságérzet, influenzaszerű betegség | Az injekció beadási helyén fellépő reakció* |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | Transzamináz emelkedés, elektrokardiogramm: megnyúlt QT-intervallum | |

^o A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

* Beleértve a következőket: égő érzés, induratio, diszkomfort és fájdalom

Gyermekek

A közepesen vagy erősen emetogén kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzésére gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban 402 beteg kapott palonozetront egyszeri adagban (3, 10 vagy 20 µg/kg). A palonozetron alkalmazása mellett a következő gyakori és nem gyakori mellékhatásokat jelentették; a gyakoriság egyik mellékhatás esetében sem haladta meg az 1%-ot.

| Szervrendszerenkénti csoportosítás | Gyakori mellékhatások (≥1/100 – <1/10) | Nem gyakori mellékhatások (≥1/1000 – <1/100) |
|---|--|---|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Fejfájás | Szédülés, dyskinesia |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | Megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon, ingervezetési zavarok, sinus tachycardia |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | Köhögés, dyspnoe, epistaxis |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | Allergiás dermatitis, pruritus, bőrproblémák, urticaria |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | Láz, fájdalom az infúzió beadásának helyén, az infúzió beadásának helyén jelentkező reakció, fájdalom |

A mellékhatásokat olyan gyermekkorú betegeknél vizsgálták, akik palonozetron kaptak legfeljebb 4 kemoterápiás ciklusban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

A felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban 6 mg-ig terjedő adagokat alkalmaztak. A legmagasabb dózissal kezelt csoportnál jelentkező mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt a többi dózis-csoportnál jelentett adatokhoz, és semmilyen dózis-válasz összefüggést sem figyeltek meg. Az Aloxi túladagolásának előfordulása nem valószínű. Ha ez mégis megtörténne, szupportív kezelést kell alkalmazni. Bár dialízisre irányuló vizsgálatokat nem végeztek, a nagyméretű megoszlási volumenre való tekintettel valószínűsíthető, hogy a dialízis-kezelés nem bizonyul hatásosnak az Aloxi túladagolása esetén.

Gyermekek

A gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során túladagolás esetéről nem számoltak be.

5.FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiemetikumok és hányinger elleni szerek, szerotonin (5HT₃) antagonisták, ATC kód: A04AA05

A palonozetron az 5HT₃ receptor magas affinitású szelektív receptor-antagonistája.

Két randomizált, kettős-vak vizsgálatban, melyekben 1132 olyan beteg vett részt, akik közepesen emetogén, ≤50 mg/m² ciszplatint, karboplatint, ≤1,500 mg/m² ciklofoszfamidot és >25 mg/m² doxorubicint tartalmazó kemoterápiában részesültek, összevetették a 250, ill. 750 mikrogramm dózisu palonozetron az 1. napon intravénásan alkalmazott 32 mg ondanzetron (felezési idő: 4 óra) vagy 100 mg dolazetron (felezési idő: 7,3 óra) kezeléssel, dexametazon nélkül.

Egy randomizált, kettős-vak vizsgálatban, melyben 667 olyan beteg vett részt, akik nagyon emetogén, ≥60 mg/m² ciszplatint, >1,500 mg/m² ciklofoszfamidot és dakarbazint tartalmazó kemoterápiában részesültek, összevetették a 250, ill. 750 mikrogramm dózisu palonozetron az 1. napon intravénásan alkalmazott 32 mg ondanzetron kezeléssel. A kemoterápia előtt a betegek 67%-a dexametazont kapott profilaktikus kezelésként.

A döntő fontosságú, ún. „pivotal” vizsgálatok nem tanulmányozták a palonozetron hatékonyságát a később fellépő hányingerrel és hányással kapcsolatban. Az antiemetikus hatást 0-24 órán, 24-120 órán és 0-120 órán keresztül figyelték. A közepesen emetogén kemoterápia és a nagyon emetogén kemoterápia esetén végzett vizsgálatok eredményeit az alábbi táblázatok foglalják össze.

A palonozetron a hányás akut fázisában nem bizonyult az összehasonlítási alapul szolgáló gyógyszereknél kevésbé hatékonynak sem a közepesen, sem a nagyon emetogén terápiában történő alkalmazás során.

Bár a palonozetron komparatív hatékonyságát kontrollált klinikai vizsgálatokban nem igazolták több kezelési ciklusra nézve, a három fázis-III vizsgálatba bevont 875 beteg belépett a folytatólagos nyílt

biztonsági vizsgálatba, és 750 mikrogrammos palonozetron kezelést kapott maximum 9 további kemoterápiás ciklusban. A palonozetron általános biztonságossága az összes cikluson át fennmaradt.

1. táblázat: A válaszreakciót mutató betegek^a %-os aránya kezelési csoportonként és fázisonként a közepesen emetogén kemoterápiás vizsgálatban, az ondanzetronhoz viszonyítva.

| | Aloxi 250 µg (n= 189) | Ondanzetron 32 milligramm (n= 185) | Delta | |
|--|-----------------------------|--|-------|-----------------------------|
| | % | % | % | |
| Teljes válaszreakció (nem lépett fel hányás és nem volt szükség kiegészítő gyógyszeres kezelésre) | | | | 97,5% CI^b |
| 0 – 24 óra | 81,0 | 68,6 | 12,4 | [1,8%, 22,8%] |
| 24 – 120 óra | 74,1 | 55,1 | 19,0 | [7,5%, 30,3%] |
| 0 – 120 óra | 69,3 | 50,3 | 19,0 | [7,4%, 30,7%] |
| Teljes hatékonyság (teljes válaszreakció és csak enyhe hányinger) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 76,2 | 65,4 | 10,8 | NS |
| 24 – 120 óra | 66,7 | 50,3 | 16,4 | 0,001 |
| 0 – 120 óra | 63,0 | 44,9 | 18,1 | 0,001 |
| Nem lépett fel hányinger (Likert-skála) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 60,3 | 56,8 | 3,5 | NS |
| 24 – 120 óra | 51,9 | 39,5 | 12,4 | NS |
| 0 – 120 óra | 45,0 | 36,2 | 8,8 | NS |

^a A kezelni szándékozott (intent-to-treat) kohort

^b A vizsgálat célja annak kimutatása volt, hogy a szer nem kevésbé hatékony (non-inferiority). A –15%-ot meghaladó alsó határérték igazolja, hogy az Aloxi nem kevésbé hatékony az összehasonlítási alapul szolgáló szernél.

^c Khi-négyzet próba. Szignifikanciaszint $\alpha=0,05$.

2. táblázat: A válaszreakciót mutató betegek^a %-os aránya kezelési csoportonként és fázisonként a közepesen emetogén kemoterápiás vizsgálatok során, a dolazetronhoz viszonyítva.

| | Aloxi 250 µg (n= 185) | Dolazetron 100 milligramm (n= 191) | Delta | |
|--|-----------------------------|--|-------|-----------------------------|
| | % | % | % | |
| Teljes válaszreakció (nem lépett fel hányás és nem volt szükség kiegészítő gyógyszeres kezelésre) | | | | 97,5% CI^b |
| 0 – 24 óra | 63,0 | 52,9 | 10,1 | [-1,7%, 21,9%] |
| 24 – 120 óra | 54,0 | 38,7 | 15,3 | [3,4%, 27,1%] |
| 0 – 120 óra | 46,0 | 34,0 | 12,0 | [0,3%, 23,7%] |
| Teljes hatékonyság (teljes válaszreakció és csak enyhe hányinger) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 57,1 | 47,6 | 9,5 | NS |
| 24 – 120 óra | 48,1 | 36,1 | 12,0 | 0,018 |
| 0 – 120 óra | 41,8 | 30,9 | 10,9 | 0,027 |
| Nem lépett fel hányinger (Likert-skála) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 48,7 | 41,4 | 7,3 | NS |
| 24 – 120 óra | 41,8 | 26,2 | 15,6 | 0,001 |
| 0 – 120 óra | 33,9 | 22,5 | 11,4 | 0,014 |

^a A kezelni szándékozott (intent-to-treat) kohort

^b A vizsgálat célja annak kimutatása volt, hogy a szer nem kevésbé hatékony (non-inferiority). A –15%-ot meghaladó alsó határérték igazolja, hogy az Aloxi nem kevésbé hatékony az összehasonlítási alapul szolgáló szernél.

^c Khi-négyzet próba. Szignifikanciaszint $\alpha=0,05$.

3. táblázat: A válaszreakciót mutató betegek^a %-os aránya kezelési csoportonként és fázisonként a nagyon emetogén kemoterápiás vizsgálatok során, az ondanzetronhoz viszonyítva.

| | Aloxi 250 µg (n= 223) | Ondanzetron 32 milligramm (n= 221) | Delta | |
|--|-----------------------------|--|-------|-----------------------------|
| | % | % | % | |
| Teljes válaszreakció (nem lépett fel hányás és nem volt szükség kiegészítő gyógyszeres kezelésre) | | | | 97,5% CI^b |
| 0 – 24 óra | 59,2 | 57,0 | 2,2 | [-8,8%, 13,1%] |
| 24 – 120 óra | 45,3 | 38,9 | 6,4 | [-4,6%, 17,3%] |
| 0 – 120 óra | 40,8 | 33,0 | 7,8 | [-2,9%, 18,5%] |
| Teljes hatékonyság (teljes válaszreakció és csak enyhe hányinger) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 56,5 | 51,6 | 4,9 | NS |
| 24 – 120 óra | 40,8 | 35,3 | 5,5 | NS |
| 0 – 120 óra | 37,7 | 29,0 | 8,7 | NS |
| Nem lépett fel hányinger (Likert-skála) | | | | p-érték^c |
| 0 – 24 óra | 53,8 | 49,3 | 4,5 | NS |
| 24 – 120 óra | 35,4 | 32,1 | 3,3 | NS |
| 0 – 120 óra | 33,6 | 32,1 | 1,5 | NS |

^a A kezelni szándékozott (intent-to-treat) kohort

^b A vizsgálat célja annak kimutatása volt, hogy a szer nem kevésbé hatékony (non-inferiority). A –15%-ot meghaladó alsó határérték igazolja, hogy az Aloxi nem kevésbé hatékony az összehasonlítási alapul szolgáló szernél.

^c Khi-négyzet próba. Szignifikanciaszint $\alpha=0,05$.

A palonozetron vérnyomásra, pulzuszámra, valamint EKG-paraméterekre, köztük a QTc-intervallumra gyakorolt hatásai hasonlóak, mint az ondanzetroné és a dolazetroné a CINV klinikai vizsgálatban. Nem klinikai vizsgálatokban a palonozetron azzal a képességgel rendelkezik, hogy blokkolja a kamarai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, valamint növelje az akciós potenciál időtartamát.

A palonozetron QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportú, placebo- és pozitív-kontrollos (moxifloxacin), felnőtt nők és férfiak körében végzett vizsgálat során értékelték. Az volt a cél, hogy 221 egészséges önkéntesnél értékeljék az egyetlen 0,25; 0,75 és 2,25 mg-os dózisban, intravénásan adott palonozetron EKG-görbére gyakorolt hatásait. A vizsgálat igazolta, hogy a készítmény legfeljebb 2,25 mg-os dóziséig nincs hatással sem a QT/QTc-, sem egyéb EKG-intervallumok időtartamára. A pulzusszámra, a pitvar-kamrai (AV) átvezetésre és a szív repolarizációjára gyakorolt, klinikailag jelentős hatást nem észleltek.

Gyermekek

Kemoterápia-indukált hányinger és hányás (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV) megelőzése:

A palonozetron egyszeri, 3 µg/kg-os és 10 µg/kg-os iv. adagjainak biztonságosságát és hatásosságát az első klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 72, erősen vagy közepesen emetogén kemoterápiában részesülő beteget vontak be a következő korcsoportokból: >28 nap-23 hónap (12 beteg), 2-11 év (31 beteg) és 12-17 év (29 beteg). A dózisszintek egyikével kapcsolatban sem merült fel biztonságossági aggály. Az elsődleges hatásossági változó a kemoterápia beadásának megkezdésétől számított első 24 órában teljes választ (complete response – CR: a definíció szerint nincs hányás, és

kiegészítő gyógyszer adása nem szükséges) mutató betegek aránya volt. A palonozetron 10 µg/kg-os adagjának hatásossága 54,1% volt, a 3 µg/kg-os adag 37,1%-os hatásosságához képest.

Gyermekkorú rákos betegek esetében az Aloxi hatásosságát kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzésében egy második, non-inferioritási pivotális vizsgálatban igazolták, melynek során a palonozetron egyszeri intravénás infúzióját hasonlították össze iv. ondanzetron kezelési renddel. Összesen 493, 64 nap és 16,9 év közötti életkorú, közepesen (69,2%) vagy erősen (30,8%) emetogén kemoterápiában részesülő gyermeket kezeltek az 1. ciklus során, az emetogén kemoterápia megkezdése előtt 30 perccel adott 10 µg/kg (maximum 0,75 mg) palonozetronnal, 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) palonozetronnal vagy ondanzetronnal (3 × 0,15 mg/kg, maximális összdózis: 32 mg). Mindegyik kezelési csoportban olyan betegek voltak többségben (78,5%), akik korábban már részesültek kemoterápiában. Az alkalmazott emetogén kemoterápiák a doxorubicint, ciklofoszfamidot (<1500 mg/m²), ifoszfamidot, ciszplatint, daktinomicint, karboplatint és daunorubicint foglalták magukba. A betegek 55%-ánál adjuváns kortikoszteroidokat, köztük dexametazont adtak a kemoterápia mellé. Az elsődleges hatásossági végpont a kemoterápia első ciklusának akut fázisában tapasztalható teljes válasz volt, amely definíció szerint az öklendezés hiányát és mentő gyógyszerek alkalmazásának mellőzését jelentette a kemoterápia megkezdése utáni első 24 órában. A hatásosság az intravénás palonozetron intravénás ondanzetronéhoz viszonyított non-inferioritásának igazolásán alapult. A non-inferioritási kritériumok akkor teljesültek, ha az intravénás palonozetron, illetve az intravénás ondanzetron mellett tapasztalt teljes válasz arányok különbségére vonatkozó 97,5%-os konfidencia-intervallum alsó határa meghaladta a 15%-ot. A CR_{0-24h} a 10 µg/kg palonozetron-csoportban 54,2%, a 20 µg/kg palonozetron-csoportban 59,4% , az ondanzetron-csoportban pedig 58,6% volt. Mivel a CR_{0-24h} 20 µg/kg palonozetron és az ondanzetron közötti különbségének 97,5%-os konfidencia-intervalluma (rétegre korrigált Mantel-Haenszel-próba) [-11,7%, 12,4%] volt, a 20 µg/kg-os palonozetron-adagra vonatkozóan igazolódott az ondanzetronhoz viszonyított non-inferioritás.

Bár ez a vizsgálat azt igazolta, hogy a gyermekkorú betegek a felnőttekhez képest nagyobb adagokat igényelnek a palonozetronból a kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzésére, a mellékhatásprofil ugyanakkor megfelel a felnőtteknél megállapított profilnak (lásd 4.8 pont). A farmakokinetikai adatok az 5.2 pontban vannak megadva.

Posztoperatív hányinger és hányás (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV) megelőzése:

Gyermekek bevonásával két vizsgálatot végeztek. A palonozetron egyszeri, 1 µg/kg-os és 3 µg/kg-os iv. adagjainak biztonságosságát és hatásosságát az első klinikai vizsgálatban hasonlították össze, amelybe 150, elektív műtéten áteső beteget vontak be a következő korcsoportokból: >28 nap-23 hónap (7 beteg), 2-11 év (96 beteg) és 12-16 év (47 beteg). A dózisszintek egyikével kapcsolatban sem merült fel biztonságossági aggály. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a műtét utáni 0-72 órában a palonozetron 1 µg/kg-os vagy 3 µg/kg-os adagja után nem lépett fel hányás, hasonló volt (88% vs. 84%).

A második gyermekgyógyászati vizsgálat egy multicentrikus, kettős-vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak („double-dummy”), randomizált, párhuzamos csoportos, aktív kontrolllos, egyszeri dózissal végzett non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során az iv. palonozetront (1 µg/kg, legfeljebb 0,075 mg) hasonlították össze iv. ondanzetronnal. Összesen 670, 30 nap és 16,9 év közötti életkorú, sebészeti beavatkozáson áteső gyermek vett részt a vizsgálatban. Az elsődleges hatásossági végpontot, vagyis a teljes választ (CR: hányás és öklendezés hiánya, valamint antiemetikus mentő gyógyszerek alkalmazásának mellőzése) a palonozetron-csoport betegeinek 78,2%-ánál, míg az ondanzetron-csoport betegeinek 82,7%-ánál sikerült elérni a műtét utáni első 24 órában. Az előre meghatározott -10%-os non-inferioritási küszöböl kiindulva az elsődleges végpontban, vagyis a teljes válaszban (CR) tapasztalt különbség rétegre korrigált Mantel-Haenszel statisztikai próbával kapott non-inferioritási konfidencia-intervalluma [-10,5, 1,7%] volt, ezért a non-inferioritás nem igazolódott. Új biztonságossági problémák egyik kezelési csoportban sem merültek fel.

A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat illetően lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az intravénás alkalmazás után a plazma-koncentráció kezdeti csökkenését a szervezetből való lassú elimináció követi, melynek terminális eliminációs felezési ideje (középérték) körülbelül 40 óra. Az átlagos maximális plazma-koncentráció (C_{\max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$) a 0,3-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dózistartományban egészséges alanyoknál és rákbetegeknél is általában dózisarányos.

Másnaponta, naponta egyszer intravénásan adott 0,25 mg palonozetronból 3 adag alkalmazását követően a vizsgált 11 testicularis carcinómában szenvedő beteg esetében a plazmakoncentráció átlagos (\pm SD) növekedése az 1. és az 5. nap között $42 \pm 34\%$ volt. Három napon keresztül, naponta egyszer 0,25 mg palonozetron intravénás adagolását követően a vizsgált 12 egészséges alany esetében a plazmakoncentráció átlagos (\pm SD) növekedése az 1. és a 3. nap között $110 \pm 45\%$ volt.

Farmakokinetikai szimulációs vizsgálatok alapján három egymást követő napon naponta egyszer, intravénásan adott 0,25 mg palonozetron mellett a teljes expozíció ($AUC_{0-\infty}$) hasonló volt, mint egyszeri 0,75 mg-os adag intravénás beadása esetén, a C_{\max} azonban magasabb volt az egyszeri 0,75 mg-os dózis mellett.

Eloszlás

A palonozetron az ajánlott dózis esetén nagymértékben eloszlik a szervezetben, körülbelül 6,9 – 7,9 l/kg eloszlási értéket mutatva. A palonozetron megközelítőleg 62%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A palonozetron két módon eliminálódik: 40%-ban a vesén keresztül, és körülbelül 50%-ban két elsődleges metabolitot képezve, melyek a palonozetron 5HT₃ receptor-antagonista aktivitásának kevesebb mint 1%-ával rendelkeznek. Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6 és kisebb mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek vesznek részt a palonozetron metabolizmusában. A klinikai farmakokinetikai paraméterek azonban nem különböznek jelentősen a CYP2D6 szubsztrátumok gyenge és erős metabolizálói között. A palonozetron klinikailag releváns koncentrációk mellett se nem gátolja, se nem indukálja a citokróm P450 izoenzimeket.

Elimináció

Az egyszeri 10 mikrogramm/kg [¹⁴C]-palonozetron-dózis intravénás beadását követően a dózis körülbelül 80%-a volt fellelhető a vizeletben 144 órán belül, és a beadott palonozetron dózis körülbelül 40%-a volt jelen változatlan hatóanyagként. Az egyszeri intravénás bolus injekció beadását követően egészséges alanyokban a palonozetron szisztémás clearance-e 173 ± 73 ml/perc, vese-clearance pedig 53 ± 29 ml/perc volt. Az alacsony szisztémás clearance és a nagyfokú eloszlás eredményeként a terminális eliminációs plazmafelezési idő körülbelül 40 óra volt. A betegek tíz százaléknál a terminális eliminációs felezési idő átlaga meghaladta a 100 órát.

Farmakokinetika a speciális populációkban

Idős betegek

Az életkor nem befolyásolja a palonozetron farmakokinetikáját. Idős betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása.

A beteg neme

A beteg neme nem befolyásolja a palonozetron farmakokinetikáját. A beteg neme alapján nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek

Az egyszeri adagban, iv. alkalmazott Aloxi farmakokinetikai adatait a gyermekkorú rákos betegek azon alcsoportjában (n=280) határozták meg, akik 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os vagy 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os adagot kaptak. Az

adag 10 µg/kg-ról 20 µg/kg-ra történt növelésekor dózisarányos emelkedést figyeltek meg az átlagos AUC-értékben. Az Aloxi 20 µg/kg-os egyszeri adagjának intravénás infúzióját követően a 15 perces infúzió végén jelentett plazma csúcskoncentrációk (C_T) nagymértékű változatosságot mutattak az összes korcsoportban, és 6 év alatti betegeknél gyakrabban fordultak elő alacsonyabb értékek, mint idősebb gyermekeknél. A felezési idő mediánja 29,5 óra volt a korcsoportokban összesítve, és 20 µg/kg beadása után körülbelül 20 és 30 óra között mozgott a korcsoportokban.

A teljestest-clearance (l/h/kg) 12-17 éves betegeknél hasonló volt az egészséges felnőtteknél tapasztalthoz. A l/kg-ban kifejezett eloszlási térfogatban nem voltak nyilvánvaló különbségek.

4. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek gyermekkorú rákos betegeknél Aloxi 20 µg /kg-os adagjának 15 perces intravénás infúzióban történő beadása után, valamint intravénás bólusban beadott 3 és 10 µg/kg-os palonozetron-adagokkal kezelt felnőtt rákos betegeknél

| | Gyermekkorú rákos betegek ^a | | | | Felnőtt rákos betegek ^b | |
|--|--|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------------|----------------|
| | <2 év | 2-<6 év | 6-<12 év | 12-<17 év | 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} , óra | 24,0 | 28 | 23,3 | 30,5 | 56,4 (5,81) | 49,8 (14,4) |
| | N=6 | N=14 | N=13 | N=19 | N=6 | N=5 |
| Clearance ^c , l/h/kg | 0,31 (34,7) | 0,23 (51,3) | 0,19 (46,8) | 0,16 (27,8) | 0,10 (0,04) | 0,13 (0,05) |
| Eloszlási térfogat ^{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 Mértani átlag (CV) formájában kifejezett farmakokinetikai paraméterek, kivéve a T_{1/2} esetében, ami medián.

^b Mértani átlag (SD) formájában kifejezett farmakokinetikai paraméterek

^c Gyermekkorú betegeknél a clearance és az eloszlási térfogat mind a 10 µg/kg-os, mind a 20 µg/kg-os dóziscsoport összevont adataiból, a testtömegre korrigálva került kiszámításra. Felnőttek esetében a különböző dózisszintek az oszlopfejlécben vannak feltüntetve.

^d A V_{ss}-értékeket gyermekkorú rákos betegeknél, míg a V_z-értékeket felnőtt rákos betegeknél jelentették.

Vesekárosodás

Az enyhe, ill. mérsékelt vesekárosodás nem befolyásolja lényegesen a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. A súlyos vesekárosodás csökkenti a vese-clearance-t, azonban a szisztémás clearance értéke az egészséges alanyokéhoz hasonló. Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása. Hemodializált betegekről nincsenek adatok.

Májkárosodás

Egészséges egyénekhez viszonyítva a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron szisztémás clearance-ét. Bár a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje és az átlagos szisztémás expozíció hosszabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint nagyon magas koncentrációk mellett előfordulhat, hogy a palonozetron blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ionsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A placentán való átjutással kapcsolatban (lásd 4.6) csak kevés számú állatkísérletből származó adat áll rendelkezésre.

A palonozetron nem mutagén. A palonozetron két éven át naponta nagy dózisban (minden dózis a humán terápiás expozíció legalább 30-szorosát eredményezte) alkalmazva patkányokban növelte a májtumor, az endokrin tumorok (a pajzsmirigyben, a hipofízisben, a pajzsmirigyben, a mellékvesevelőben) és a bőrrák előfordulási arányát, egerek esetében azonban nem. A kiváltó mechanizmusok még nem értelmezhetők teljesen, de mivel az itt alkalmazott dózisok nagyon magasak voltak, és mert az Aloxi humán alanyok esetén csakis egyszeri alkalmazásra szánt, ezek az adatok a klinikai gyakorlatban nem tekinthetők relevánsnak.

6.GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1Segédanyagok felsorolása

Mannit,
dinátrium-edetát,
nátrium-citrát,
citromsav monohidrát,
nátrium-hidroxid (a pH beállításához),
sósav (a pH beállításához),
injekcióhoz való víz.

6.2Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3Felhasználhatósági időtartam

5 év.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal fel kell használni, és a fel nem használt oldatot el kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1-es típusú injekciós üveg, szilikonizált klórbutil gumidugóval és alumínium kupakkal.
1 darab 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

6.6A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Egyszer használatos készítmény. A fel nem használt oldatot el kell dobni.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

8.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/306/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. március 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. március 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aloxi 500 mikrogramm lágy kapszula.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kapszulánként 500 mikrogramm palonozetron tartalmaz (hidroklorid formájában).

Segédanyag(ok):

Kapszulánként 7 mg szorbitot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

Sima, világosbézs, átlátszatlan, kerek vagy ovális, tiszta, sárgás színű oldattal töltött lágy zselatin kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aloxi közepesen emetogén kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aloxi kizárólag a kemoterápiás gyógyszer beadása előtt alkalmazható.

Adagolás

Felnőttek

500 mikrogramm palonozetron, a kemoterápia megkezdése előtt körülbelül egy órával, szájon át bevéve.

Idős betegek

Idős betegek esetén nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekek

Az Aloxi biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Májkárosodás

Májfunkció-zavar esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Vesekárosodás

Vesefunkció-zavar esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Nem állnak rendelkezésre adatok a végstádiumú vesebetegségben hemodialízist kapó betegek esetén.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Aloxi étkezéstől függetlenül bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel a palonozetron megnövelheti a vastagbél tranzitidejét, az obstipációs kórelőzményű vagy szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket az Aloxi alkalmazását követően monitorozni kell. A 750 mikrogrammos palonozetronnal összefüggésben két esetben számoltak be kórházi kezelést igénylő, székletimpactatióval járó obstipációról.

A palonozetron egyetlen vizsgált dózisszinten sem indukált klinikailag szignifikáns korrigált QT (QTc) intervallum megnyúlást. Azért, hogy a palonozetron QT/QTc intervallumra gyakorolt hatását igazoló döntő adatokat nyerjenek, egészséges önkéntesek körében speciális, részletes QT/QTc-vizsgálatot végeztek. (Lásd 5.1 pont).

Azonban a többi 5-HT₃ antagonistához hasonlóan, óvatosan kell eljárni a palonozetron alkalmazásakor olyan betegeknél, akiknél megnyúlt a QT-intervallum, vagy valószínű ennek kialakulása. Azok a betegek tartoznak ebbe a csoportba, akiknek a személyes vagy családi kórelőzményében a QT-intervallum megnyúlása, az elektrolitháztartás zavara, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia, ingerületvezetési zavarok fordulnak elő, valamint akik antiarritmiás szereket, illetve a QT-intervallum megnyúlását vagy elektrolitzavarokat okozó egyéb gyógyszereket szednek. A hypokalaemiát és hypomagnesaemiát az 5-HT₃ antagonisták alkalmazása előtt rendezni kell.

Az 5-HT₃ antagonisták alkalmazása mellett – akár önmagukban, akár egyéb szerotonerg gyógyszerekkel (köztük szelektív szerotonin visszavétel-gátlókkal (SSRI) és szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátlókkal (SNRI)) kombinálva – szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be. Javasolt a betegeknél kellően odafigyelni a szerotonin-szindróma-szerű tünetekre.

Az Aloxi a kemoterápiát követő napokban a hányinger és a hányás megelőzésére, illetve kezelésére csak abban az esetben alkalmazható, ha másik kemoterápiás szert nem kap a beteg.

Az Aloxi szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető. Az Aloxi kapszulák nyomokban szójából származó lecitint is tartalmazhatnak. Ezért földimogyoróra vagy szójára ismertén túlérzékeny betegeknél gondosan ellenőrizni kell az allergiás reakció jeleit.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A palonozetron elsősorban a CYP2D6 révén metabolizálódik, melyhez kis mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek is hozzájárulnak. *In vitro* vizsgálatok alapján elmondható, hogy a palonozetron a klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem is indukálja a citokróm P450 izoenzimet.

Kemoterápiás gyógyszerek

Preklinikai vizsgálatokban a palonozetron nem gátolta a tesztelt öt kemoterápiás szer (ciszplatin, ciklofoszfamid, citarabin, doxorubicin és mitomicin C) tumorelles hatását.

Metoklopramid

Egy klinikai vizsgálat során nem volt kimutatható jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a palonozetron egyszeri intravénás dózisa és az orálisan adott CYP2D6 inhibitor metoklopramid egyensúlyi koncentrációja között.

CYP2D6 indukáló szerek és inhibitorok

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során kimutatták, hogy a palonozetron clearance-ére nem volt jelentős hatással a palonozetron CYP2D6 indukáló szerekkel (dexametazon és rifampicin) vagy inhibitorokkal (amiodaron, celecoxib, klorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, szertralin és terbinafin) való együttadása.

Kortikoszteroidok

A palonozetront kortikoszteroidokkal együtt biztonságosan alkalmazták.

Szerotonerg gyógyszerek (például SSRI-k és SNRI-k)

5-HT₃ antagonisták és egyéb szerotonerg gyógyszerek (köztük SSRI- és SNRI-k) egyidejű alkalmazása után szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be.

Egyéb gyógyszerek

A palonozetront analgetikumokkal, antiemetikumokkal/hányinger elleni szerekkel, görcsoldókkal és antikolinerg szerekkel együtt biztonságosan alkalmazták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A palonozetronnal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Állatkísérletek nem igazoltak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést befolyásoló direkt vagy indirekt káros hatásokat. A placentán történő átjutással kapcsolatban (lásd 5.3 pont) csak kevés számú állatkísérletekből származó adat áll rendelkezésre. Nincs tapasztalat a palonozetron humán terhesség során történő alkalmazására, ezért a palonozetron terhes nők esetén ellenjavallt, kivéve, ha azt a kezelőorvos feltétlenül szükségesnek tartja.

Szoptatás

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a palonozetron anyatejbe történő kiválasztódásáról, a szoptatást a kezelés alatt abba kell hagyni.

Termékenység

Nincsenek a palonozetron termékenységre gyakorolt hatására vonatkozó adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Mivel a palonozetron szédülést, álmoságot vagy fáradékonyságot eredményezhet, azokat a betegeket, akik gépjárművet vezetnek vagy gépeket üzemeltetnek, erre figyelmeztetni kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban 500 mikrogrammos dózis mellett (összesen 161 betegnél) a leggyakrabban észlelt mellékhatás, melyet legalább valószínűsíthetően az Aloxi okozott, a fejfájás (3,7%) volt.

A klinikai vizsgálatokban az alábbi, esetlegesen vagy feltehetően az Aloxi-val járó nemkívánatos mellékhatásokat figyelték meg. Ezeket gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) mellékhatásokként kategorizálták.

| Szervrendszerenkénti csoportosítás | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|--|-----------------------|---|
| Pszichiátriai kórképek | | Álmatlanság |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Fejfájás | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | Szemduzzanat |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | Első- és másodfokú atrioventricularis blokk |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | Dyspnoe |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | Obstipatio, hányinger |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | | Myalgia |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | A vér bilirubinszintjének emelkedése |

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) esetekben túlérzékenységi reakciók fordultak elő az intravénásan alkalmazandó palonozetron oldatos injekció beadásakor.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban 6 mg-ig terjedő adagokat alkalmaztak. A legmagasabb dózissal kezelt csoportnál a mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt a többi dózis-csoportnál jelentett adatokhoz, és semmilyen dózis-válasz összefüggést sem figyeltek meg. Az Aloxi túladagolásának előfordulása nem valószínű. Ha ez mégis megtörténne, szupportív kezelést kell alkalmazni. Bár dialízisre irányuló vizsgálatokat nem végeztek, a nagyméretű megoszlási volumenre való tekintettel valószínűsíthető, hogy a dialízis-kezelés nem bizonyul hatásosnak az Aloxi túladagolása esetén.

5.FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiemetikumok és hányinger elleni szerek, szerotonin (5HT₃) antagonisták, ATC kód: A04AA05

A palonozetron az 5HT₃ receptor magas affinitású szelektív receptor-antagonistája.

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálat során 635 beteg részesült közepesen emetogén kemoterápiában rákos megbetegedés miatt. Összehasonlították a közepesen emetogén kemoterápia előtt egy órával, orálisan alkalmazott 250, 500 illetve 700 mikrogrammos palonozetron kapszula egyszeri adagját a közepesen emetogén kemoterápia előtt fél órával alkalmazott 250 mikrogramm intravénás Aloxi egyszeri adagjával. A betegeket a kijelölt kezelésen kívül randomizálták dexametazon- vagy placebo-kezelésre. A vizsgálatba bevont betegek többsége nő volt (73%), fehér bőrszínű (69%), és korábban nem részesült kemoterápiában (59%).

Az antiemetikus hatást 0-24 órán, 24-120 órán és 0-120 órán keresztül figyelték.

A hatásosságot annak kimutatása alapján mondták ki, hogy az orálisan alkalmazott palonozetron adagok nem kevésbé hatásosak az engedélyezett intravénás gyógyszerformánál. A nem rosszabb hatásosság kritériumai akkor teljesültek, ha az orálisan alkalmazott palonozetron és az engedélyezett intravénás gyógyszerforma hatására bekövetkezett teljes válaszarányok különbségére vonatkozó kétoldalú, 98,3%-os konfidencia intervallum alsó határa meghaladta a -15%-ot. A nem rosszabb hatásosság kimondására vonatkozó határérték 15% volt.

Amint az 1. táblázat mutatja, a szájon át adott 500 mikrogrammos Aloxi kapszula a 0-24 órás és a 0-120 órás időtartam során nem bizonyult rosszabb hatásúnak, mint az aktív komparátor készítmény, a 24-120 órás időtartamra vonatkozóan azonban nem lehetett kimondani a nem rosszabb hatásosságot.

Bár a palonozetron komparatív hatékonyságát kontrollált klinikai vizsgálatokban nem igazolták több kezelési ciklusra nézve, 217 beteget vontak be egy multicentrikus, nyílt biztonsági vizsgálatba, akiket a 750 mikrogrammos palonozetron kapszulával kezeltek maximum 4, összesen 654 kemoterápiás ciklusban. A betegek körülbelül 74%-a kapott egyszeri dózisban orálisan vagy intravénásan adott dexametazont is a kemoterápia előtt 30 perccel. Az ismételt ciklusokban történő alkalmazás során tapasztalható teljes választ nem értékelték hivatalosan. Mindazonáltal a 0-24 órás időtartam során mutatott antiemetikus hatás általában hasonló volt az egymás után ismételt ciklusok során, és a palonozetron általános biztonságossága az összes cikluson át fennmaradt.

1. táblázat: A válaszreakciót mutató betegek^a aránya kezelési csoportonként és fázisonként

| | Orálisan adott Aloxi 500 mikrogramm (n=160) | Intravénásan adott Aloxi 250 mikrogramm (n=162) | Delta | |
|--|---|--|-------|-----------------------------|
| | % | % | % | |
| Teljes válaszreakció (nem lépett fel hányás és nem volt szükség kiegészítő gyógyszeres kezelésre) | | | | 98,3% CI^b |
| 0-24 óra | 76,3 | 70,4 | 5,9 | [-6,5%, 18,2%] |
| 24-120 óra | 62,5 | 65,4 | -2,9 | [-16,3%, 10,5%] |
| 0-120 óra | 58,8 | 59,3 | -0,5 | [-14,2%, 13,2%] |
| Teljes hatékonyság (teljes válaszreakció és csak enyhe hányinger) | | | | p-érték^c |
| 0-24 óra | 74,4 | 68,5 | 5,9 | NS |
| 24-120 óra | 56,3 | 62,3 | -6,0 | NS |
| 0-120 óra | 52,5 | 56,2 | -3,7 | NS |
| Nem lépett fel hányinger (Likert-skála) | | | | p-érték^c |
| 0-24 óra | 58,8 | 57,4 | 1,4 | NS |
| 24-120 óra | 49,4 | 47,5 | 1,9 | NS |
| 0-120 óra | 45,6 | 42,6 | 3,0 | NS |

^a A kezelni szándékozott (intent-to-treat) kohort

^b A vizsgálat célja annak kimutatása volt, hogy a szer nem kevésbé hatékony (non-inferiority). A -15%-ot meghaladó alsó határérték igazolja, hogy a szájon át adott Aloxi nem kevésbé hatékony a komparatórként alkalmazott, intravénásan adagolt Aloxinál.

^c Khi-négyzet próba. Szignifikanciaszintek $\alpha=0,0167$ (korrigálva a többszörös összehasonlításhoz).

Nem klinikai vizsgálatokban a palonozetron azzal a képességgel rendelkezik, hogy blokkolja a kamarai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, valamint növelje az akciós potenciál időtartamát.

A palonozetron QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportú, placebo- és pozitív-kontrollos (moxifloxacin), felnőtt nők és férfiak körében végzett vizsgálat során értékelték. Az volt a cél, hogy 221 egészséges önkéntesnél értékeljék az egyetlen 0,25; 0,75 és 2,25 mg-os dózisban, intravénásan adott palonozetron EKG-görbére gyakorolt hatásait. A vizsgálat igazolta, hogy a készítmény legfeljebb 2,25 mg-os dózsigig nincs hatással sem a QT/QTc-, sem egyéb EKG-intervallumok időtartamára. A pulzusszámra, a pitvar-kamrai (AV) átvezetésre és a szív repolarizációjára gyakorolt, klinikailag jelentős hatást nem észleltek.

Gyermekek

Kemoterápia-indukált hányinger és hányás (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV) megelőzése:

A palonozetron egyszeri, 3 µg/kg-os és 10 µg/kg-os iv. adagjainak biztonságosságát és hatásosságát az első klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 72, erősen vagy közepesen emetogén kemoterápiában részesülő beteget vontak be a következő korcsoportokból: >28 nap-23 hónap (12 beteg), 2-11 év (31 beteg) és 12-17 év (29 beteg). A dózisszintek egyikével kapcsolatban sem merült fel biztonságossági aggály. Az elsődleges hatásossági változó a kemoterápia beadásának megkezdésétől számított első 24 órában teljes választ (complete response – CR: a definíció szerint nincs hányás, és kiegészítő gyógyszer adása nem szükséges) mutató betegek aránya volt. A palonozetron 10 µg/kg-os adagjának hatásossága 54,1% volt a 3 µg/kg-os adag 37,1%-os hatásosságához képest.

Gyermekkorú rákos betegek esetében az Aloxi hatásosságát kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzésében egy második, non-inferioritási pivotális vizsgálatban igazolták, melynek során a palonozetron egyszeri intravénás infúzióját hasonlították össze iv. ondanzetron kezelési renddel. Összesen 493, 64 nap és 16,9 év közötti életkorú, közepesen (69,2%) vagy erősen (30,8%) emetogén kemoterápiában részesülő gyermeket kezeltek az 1. ciklus során, az emetogén kemoterápia megkezdése előtt 30 perccel adott 10 µg/kg (maximum 0,75 mg) palonozetronnal, 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) palonozetronnal vagy ondanzetronnal (3 × 0,15 mg/kg, maximális összdózis: 32 mg). Mindegyik kezelési csoportban olyan betegek voltak többségben (78,5%), akik korábban már részesültek kemoterápiában. Az alkalmazott emetogén kemoterápiák a doxorubicint, ciklofoszfamidot (<1500 mg/m²), ifoszfamidot, ciszplatint, daktinomicint, karboplatint és daunorubicint foglalták magukba. A betegek 55%-ánál adjuváns kortikoszteroidokat, köztük dexametazont adtak a kemoterápia mellé. Az elsődleges hatásossági végpont a kemoterápia első ciklusának akut fázisában tapasztalható teljes válasz volt, amely definíció szerint az öklendezés hiányát és mentő gyógyszerek alkalmazásának mellőzését jelentette a kemoterápia megkezdése utáni első 24 órában. A hatásosság az intravénás palonozetron intravénás ondanzetronéhoz viszonyított non-inferioritásának igazolásán alapult. A non-inferioritási kritériumok akkor teljesültek, ha az intravénás palonozetron, illetve az intravénás ondanzetron mellett tapasztalt teljes válasz arányok különbségére vonatkozó 97,5%-os konfidencia-intervallum alsó határa meghaladta a 15%-ot. A CR_{0-24h} a 10 µg/kg palonozetron-csoportban 54,2%, a 20 µg/kg palonozetron-csoportban 59,4% , az ondanzetron-csoportban pedig 58,6% volt. Mivel a CR_{0-24h} 20 µg/kg palonozetron és az ondanzetron közötti különbségének 97,5%-os konfidencia-intervalluma (rétegre korrigált Mantel-Haenszel-próba) [-11,7%, 12,4%] volt, a 20 µg/kg-os palonozetron-adagra vonatkozóan igazolódott az ondanzetronhoz viszonyított non-inferioritás.

Bár ez a vizsgálat azt igazolta, hogy a gyermekkorú betegek a felnőttekhez képest nagyobb adagokat igényelnek a palonozetronból a kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzésére, a mellékhatásprofil ugyanakkor megfelel a felnőtteknél megállapított profilnak (lásd 4.8 pont). A farmakokinetikai adatok az 5.2 pontban vannak megadva.

Posztoperatív hányinger és hányás (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV) megelőzése:

Gyermekek bevonásával két vizsgálatot végeztek. A palonozetron egyszeri, 1 µg/kg-os és 3 µg/kg-os iv. adagjainak biztonságosságát és hatásosságát az első klinikai vizsgálatban hasonlították össze, amelybe 150, elektív műtéten áteső beteget vontak be a következő korcsoportokból: >28 nap-23 hónap (7 beteg), 2-11 év (96 beteg) és 12-16 év (47 beteg). A dózisszintek egyikével kapcsolatban sem merült fel biztonságossági aggály. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a műtét utáni 0-72 órában

a palonozetron 1 µg/kg-os vagy 3 µg/kg-os adagja után nem lépett fel hányás, hasonló volt (88% vs. 84%).

A második gyermekgyógyászati vizsgálat egy multicentrikus, kettős-vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak („double-dummy”), randomizált, párhuzamos csoportos, aktív kontrollos, egyszeri dózissal végzett non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során az iv. palonozetront (1 µg/kg, legfeljebb 0,075 mg) hasonlították össze iv. ondanzetronnal. Összesen 670, 30 nap és 16,9 év közötti életkorú, sebészeti beavatkozáson áteső gyermek vett részt a vizsgálatban. Az elsődleges hatásossági végpontot, vagyis a teljes választ (CR: hányás és öklendezés hiánya, valamint antiemetikus mentő gyógyszerek alkalmazásának mellőzése) a palonozetron-csoport betegeinek 78,2%-ánál, míg az ondanzetron-csoport betegeinek 82,7%-ánál sikerült elérni a műtét utáni első 24 órában. Az előre meghatározott -10%-os non-inferioritási küszöböl kiindulva az elsődleges végpontban, vagyis a teljes válaszban (CR) tapasztalt különbség rétegre korrigált Mantel-Haenszel statisztikai próbával kapott non-inferioritási konfidencia-intervalluma [-10,5, 1,7%] volt, ezért a non-inferioritás nem igazolódott. Új biztonságossági problémák egyik kezelési csoportban sem merültek fel.

A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat illetően lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a palonozetron jól felszívódik, abszolút biohasznosulása eléri a 97%-ot. Egészséges alanyoknál a 3,0-80 µg/kg dózistartományban egyszeri orális adagok puffert oldat alkalmazásával történt beadása után a palonozetron átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$) dózisarányos volt.

36 egészséges férfi és női alany esetében szájon át adott 500 mikrogrammos palonozetron kapszula egyszeri adagjának alkalmazása után a palonozetron maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (T_{max}) pedig $5,1 \pm 1,7$ óra volt. A női alanyoknál (n=18) az átlagos AUC érték 35%-kal magasabb, az átlagos C_{max} érték pedig 26%-kal magasabb volt, mint a férfi alanyoknál (n=18).

12 rákos beteg esetében, akik a kemoterápia előtt egy órával 500 mikrogrammos palonozetron kapszula egyszeri orális adagját kapták, a C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a T_{max} $5,1 \pm 5,9$ óra volt. Az AUC érték rákos betegek esetében 30%-kal magasabb volt, mint egészséges alanyoknál.

Magas zsírtartalmú étel nem befolyásolta a palonozetron C_{max} és AUC értékét. Ezért az Aloxi kapszula étkezéstől függetlenül szedhető.

Eloszlás

A palonozetron az ajánlott dózis esetén nagymértékben eloszlik a szervezetben, körülbelül 6,9 – 7,9 l/kg eloszlási értéket mutatva. A palonozetron megközelítőleg 62%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A palonozetron két módon eliminálódik: 40%-ban a vesén keresztül, és körülbelül 50%-ban két elsődleges metabolitot képezve, melyek a palonozetron 5HT₃ receptor-antagonista aktivitásának kevesebb mint 1%-ával rendelkeznek. Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6 és kisebb mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek vesznek részt a palonozetron metabolizmusában. A klinikai farmakokinetikai paraméterek azonban nem különböznek jelentősen a CYP2D6 szubsztrátumok gyenge és erős metabolizálói között. A palonozetron klinikailag releváns koncentrációk mellett se nem gátolja, se nem indukálja a citokróm P450 izoenzimeket.

Elimináció

Hat egészséges alanynál egyszeri 750 mikrogramm [¹⁴C]-palonozetron-dózis szájon át történő alkalmazását követően a teljes radioaktivitás körülbelül 85–93%-a választódott ki a vizelettel, és 5–8%-a a széklettel. A vizeletben változatlan formában jelenlévő palonozetron a beadott dózis körülbelül

40%-át tette ki. Egészséges önkénteseknél 500 mikrogrammos kapszula alkalmazása után a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 37 ± 12 óra (átlag \pm SD), rákos betegeknél pedig 48 ± 19 óra volt. Körülbelül 0,75 mg egyszeri intravénás palonozetron injekció beadását követően egészséges alanyokban a palonozetron szisztémás clearance-e 160 ± 35 ml/óra/kg (átlag \pm SD), a vese-clearance pedig $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg volt.

Farmakokinetika a speciális populációkban

Idős betegek

Az életkor nem befolyásolja a palonozetron farmakokinetikáját. Idős betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása.

A beteg neme

A beteg neme nem befolyásolja a palonozetron farmakokinetikáját. A beteg neme alapján nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek

Az egyszeri adagban, iv. alkalmazott Aloxi farmakokinetikai adatait a gyermekkorú rákos betegek azon alcsoportjában (n=280) határozták meg, akik 10 μ g/kg-os vagy 20 μ g/kg-os adagot kaptak. Az adag 10 μ g/kg-ról 20 μ g/kg-ra történt növelésekor dózisarányos emelkedést figyeltek meg az átlagos AUC-értékben. Az Aloxi 20 μ g/kg-os egyszeri adagjának intravénás infúzióját követően a 15 perces infúzió végén jelentett plazma csúcskoncentrációk (C_T) nagymértékű változatosságot mutattak az összes korcsoportban, és 6 év alatti betegeknél gyakrabban fordultak elő alacsonyabb értékek, mint idősebb gyermekeknél. A felezési idő mediánja 29,5 óra volt a korcsoportokban összesítve, és 20 μ g/kg beadása után körülbelül 20 és 30 óra között mozgott a korcsoportokban.

A teljestest-clearance (l/h/kg) 12-17 éves betegeknél hasonló volt az egészséges felnőtteknél tapasztaltnak. A l/kg-ban kifejezett eloszlási térfogatban nem voltak nyilvánvaló különbségek.

2. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek gyermekkorú rákos betegeknél Aloxi 20 μ g/kg-os adagjának 15 perces intravénás infúzióban történő beadása után, valamint intravénás bólusban beadott 3 és 10 μ g/kg-os palonozetron-adagokkal kezelt felnőtt rákos betegeknél

| | Gyermekkorú rákos betegek ^a | | | | Felnőtt rákos betegek ^b | |
|---|--|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------------|----------------|
| | <2 év | 2-<6 év | 6-<12 év | 12-<17 év | 3,0 μ g/kg | 10 μ g/kg |
| | N=3 | N=5 | N=7 | N=10 | N=6 | N=5 |
| AUC _{0-∞} , h· μ g/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) |
| $t_{1/2}$, óra | 24,0 | 28 | 23,3 | 30,5 | 56,4 (5,81) | 49,8 (14,4) |
| | N=6 | N=14 | N=13 | N=19 | N=6 | N=5 |
| Clearance ^c , l/h/kg | 0,31 (34,7) | 0,23 (51,3) | 0,19 (46,8) | 0,16 (27,8) | 0,10 (0,04) | 0,13 (0,05) |
| Eloszlási térfogat ^{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 Mértani átlag (CV) formájában kifejezett farmakokinetikai paraméterek, kivéve a $T_{1/2}$ esetében, ami medián.

^b Mértani átlag (SD) formájában kifejezett farmakokinetikai paraméterek

^c Gyermekkorú betegeknél a clearance és az eloszlási térfogat mind a 10 µg/kg-os, mind a 20 µg/kg-os dóziscsoport összevont adataiból, a testtömegre korrigálva került kiszámításra. Felnőttek esetében a különböző dózisszintek az oszlopfejlécben vannak feltüntetve.

^d A V_{ss}-értékeket gyermekkorú rákos betegeknél, míg a V_z-értékeket felnőtt rákos betegeknél jelentették.

Vesekárosodás

Az enyhe, ill. mérsékelt vesekárosodás nem befolyásolja lényegesen a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. A súlyos vesekárosodás csökkenti a vese-clearance-t, azonban a szisztémás clearance értéke az egészséges alanyokéhoz hasonló. Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása. Hemodializált betegekről nincsenek adatok.

Májkárosodás

Egészséges egyénekhez viszonyítva a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron szisztémás clearance-ét. Bár a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje és az átlagos szisztémás expozíció hosszabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Nem klinikai vizsgálatok eredményei szerint nagyon magas koncentrációk mellett előfordulhat, hogy a palonozetron blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A placentán való átjutással kapcsolatban (lásd 4.6) csak kevés számú állatkísérletből származó adat áll rendelkezésre.

A palonozetron nem mutagén. A palonozetron két éven át naponta nagy dózisban (minden dózis a humán terápiás expozíció legalább 15-szörösét eredményezte) alkalmazva patkányokban növelte a májtumor, az endokrin tumorok (a pajzsmirigyben, a hipofízisben, a pajzsmirigyben, a mellékvesevelőben) és a bőrrák előfordulási arányát, egerek esetében azonban nem.

A kiváltó mechanizmusok még nem értelmezhetők teljesen, de mivel az itt alkalmazott dózisok nagyon magasak voltak, és mert az Aloxi humán alanyok esetén csakis egyszeri alkalmazásra szánt, ezek az adatok a klinikai gyakorlatban nem tekinthetők relevánsnak.

6.GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Glicerín-monokaprilokaproát (I-es típusú)

Poliglicerín-oleát

Glicerol

Tisztított víz

Butil-hidroxianizol

Kapszulahéj:

Zselatin

Szorbit

Glicerol

Titán-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy vagy öt lágy kapszulát tartalmazó poliamid/alumínium/PVC buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/306/003

EU/1/04/306/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. március 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. március 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Aloxi oldatos injekció: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

Aloxi lágy kapszula: Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1.A GYÓGYSZER NEVE

Aloxi 250 mikrogramm oldatos injekció
Palonozetron (hidroklorid formájában)

2.HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat 50 mikrogramm palonozetront tartalmaz milliliterenként (hidroklorid formájában).
Egy 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg 250 mikrogramm palonozetront tartalmaz (hidroklorid formájában).

3.SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: mannit, dinátrium-edetát, nátrium-citrát, citromsav monohidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid és sósav.

4.GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 × 5 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.
Csak egyszeri használatra.

6.KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7.TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8.LEJÁRATI IDŐ

EXP

9.KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot el kell dobni.

11.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/306/001

13.A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15.AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16.BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1.GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Aloxi 250 mikrogramm oldatos injekció
Palonozetron
Intravénás alkalmazás

2.AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3.LEJÁRATI IDŐ

EXP

4.A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5.A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1.A GYÓGYSZER NEVE

Aloxi 500 mikrogramm lágy kapszula
Palonozetron

2.HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 500 mikrogramm palonozetront tartalmaz (hidroklorid formájában).

3.SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot is tartalmaz. Kérjük, hogy további információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4.GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db lágy kapszula
5 db lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6.KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7.TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8.LEJÁRATI IDŐ

EXP

9.KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13.A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15.AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16.BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Aloxi 500 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1.A GYÓGYSZER NEVE

Aloxi 500 mikrogramm lágy kapszula
Palonozetron

2.A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Helsinn

3.LEJÁRATI IDŐ

EXP

4.A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5.EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Aloxi 250 mikrogramm oldatos injekció Palonozetron

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aloxi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt az Aloxi-t beadják Önnek
3. Hogyan kell beadni az Aloxi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aloxi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aloxi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aloxi palonozetron hatóanyagot tartalmaz. Ez az úgynevezett „szerotonin (5HT₃) antagonistá” gyógyszernek csoportjába tartozik.

Az Aloxi-t felnőtteknél, serdülőknél és egy hónaposnál idősebb gyermekeknél, daganat kezelésére szolgáló úgynevezett kemoterápia során alkalmazzák a hányinger és hányás megszüntetésére.

Egy kémiai anyag, a szerotonin – amely hányingert vagy hányást okozhat – hatásának gátlása útján fejt ki hatását.

2. Tudnivalók, mielőtt az Aloxi-t beadják Önnek

Ne alkalmazza az Aloxi-t:

- ha allergiás a palonozetronra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, nem fogják beadni Önnek az Aloxi-t. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadnák Önnek az Aloxi-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha bélelzáródásban szenved vagy korábban ismételt székrekedése volt.
- ha szívproblémái voltak vagy a családjában öröklődő szívproblémák fordultak elő, például szívritmuszavar („QT-távolság megnyúlás”).
- ha a vérben bizonyos ásványi anyagok, például a kálium és a magnézium egyensúlya felborult, és ezt nem kezelték.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt az Aloxi-t beadnák Önnek.

Egyéb gyógyszerek és az Aloxi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa őket, amennyiben a következő gyógyszereket szedi:

Depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló bármilyen gyógyszert szed, köztük: úgynevezett SSRI („szelektív szerotonin visszavétel-gátló”) gyógyszereket – például fluoxetin, parxetin, szertralin, fluvoxamin, citaloprá, escitaloprá, úgynevezett SNRI („szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátló”) gyógyszereket – például venlafaxin, duloxetin (szerotonin-szindróma kialakulásához vezethetnek, ezért óvatosan alkalmazandók).

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a szívverést

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert szed, amely befolyásolhatja a szívverést – ez azért szükséges, mert ezek a gyógyszerek az Aloxi-val együtt bevéve szívritmuszavart okozhatnak. A következők tartoznak közéjük:

- szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, például amiodaron, nikardipin, kinidin;
- fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek, például moxifloxacin, eritromicin;
- súlyos mentális problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek, például haloperidol, klórpromazin, kvetiapin, tioridazin;
- a hányinger és hányás kezelésére szolgáló, domperidon nevű gyógyszer.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt az Aloxi-t beadnák Önnek – ez azért fontos, mert ezek a gyógyszerek az Aloxi-val együtt szedve szívritmuszavart okozhatnak.

Terhesség

Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, kezelőorvosa csak akkor fogja beadni Önnek az Aloxi-t, ha az egyértelműen szükséges. Erre azért van szükség, mert nem tudjuk, hogy az Aloxi árthat-e a babának.

Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy az Aloxi kiválasztódik-e az anyatejbe.

Ha szoptat, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer beadása után szédülhet vagy fáradtságot érezhet. Amennyiben ilyen történik, ne vezessen, és ne használjon szerszámokat, illetve gépeket.

Az Aloxi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell beadni az Aloxi-t

- Az Aloxi-t általában kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.

A gyógyszer körülbelül 30 perccel a kemoterápia megkezdése előtt fogják beadni Önnek.

Felnőttek

- Az Aloxi ajánlott adagja 250 mikrogramm.
- Ezt injekció formájában vénába adják be.

Gyermekek és fiatalok (1 hónap és 17 év közötti életkorúak)

- A kezelőorvos fogja meghatározni a helyes adagot a testtömeg alapján.
- A maximális adag 1500 mikrogramm.
- Az Aloxi-t vénába adják be, lassú infúzió (cseppinfúzió) formájában.

Nem ajánlott, hogy az Aloxi-t a kemoterápiát követő napokban adják be Önnek, kivéve, ha újabb kemoterápiás ciklus előtt áll.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszer alkalmazása kapcsán a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- allergiás reakció – ennek jelei lehetnek az ajkak, arc, nyelv vagy torok feldagadása, nehézlégzés vagy ájulás, és a viszkető, kidudorodó kiütések (csalánkiütés). Ez nagyon ritka: 10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Felnőttek

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- fejfájás, szédülés,
- székrekedés és hasmenés.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- a vénák elszíneződése és tágulata,
- a szokásosnál feldobottabb hangulat vagy szorongásérzés,
- aluszékonyosság, illetve alvászavarok,
- étvágycsökkenés vagy étvágytalanság,
- gyengeség, fáradtságérzés, láz vagy influenza-szerű tünetek,
- zsibbadás, égető, szúró vagy bizsergő érzés a bőrön,
- viszkető bőrkiütések,
- látászavar vagy szemirritáció,
- tengeribetegség,
- fülcsengés,
- csuklás, bélgázképződés, szájszárazság vagy emésztési zavarok,
- hasi fájdalom,
- vizeletürítési zavar,
- ízületi fájdalom.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Vizsgálatokkal kimutatható nem gyakori mellékhatások: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- magas vagy alacsony vérnyomás
- kóros pulzusszám, illetve ha nem áramlik vér a szívbe,
- a vér túl magas, illetve túl alacsony káliumszintje,
- magas vércukorszint, illetve cukor megjelenése a vizeletben,
- a vér alacsony kalciumszintje,
- a vér magas epefestékszintje,
- bizonyos májenzimek emelkedett értéke,
- eltérések az elektrokardiogramon (a QT-távolság megnyúlása).

Nagyon ritka: 10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- égő érzés, fájdalom vagy pirosság az injekció beadásának helyén.

Gyermekek és fiatalok

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- fejfájás.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szédülés,
- rángó testmozgások,
- kóros pulzusszám,
- köhögés vagy légszomj,
- orrvérzés,
- viszkető bőrkiütések vagy csalánkiütés,
- láz,
- fájdalom az infúzió beadásának helyén.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentebb felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aloxi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Egyszer használatos készítmény. A fel nem használt oldatot el kell dobni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aloxi

- A készítmény hatóanyaga a palonozetron (hidroklorid formájában). Az oldat 50 mikrogramm palonozetront tartalmaz milliliterenként. 5 ml-es injekciós üvegenként 250 mikrogramm palonozetront tartalmaz.

- Egyéb összetevők: mannit, dinátrium-EDTA, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid és sósav.

Milyen az Aloxi külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Aloxi oldatos injekció átlátszó, színtelen oldat, amely 1 db 5 ml-es, I-es típusú, szilikonizált klórbutil gumidugóval és alumínium kupakkal ellátott injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható. Egy adagot tartalmaz injekciós üvegenként.

1 darab, 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Aloxi 500 mikrogramm lágy kapszula Palonozetron

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aloxi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aloxi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aloxi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aloxi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aloxi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aloxi palonoszetron hatóanyagot tartalmaz. Ez az úgynevezett „szerotonin (5HT₃) antagonistá” gyógyszerek csoportjába tartozik.

Az Aloxi-t felnőtteknél, daganat kezelésére szolgáló úgynevezett kemoterápia során alkalmazzák a hányinger és hányás megszüntetésére.

Egy kémiai anyag, a szerotonin – amely hányingert vagy hányást okozhat – hatásának gátlása útján fejt ki hatását.

2. Tudnivalók az Aloxi szedése előtt

Ne szedje az Aloxi-t:

- ha allergiás a palonoszetronra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ne szedje az Aloxi-t. Ha nem biztos benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aloxi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- ha bélelzáródásban szenved vagy korábban ismételt székrekedése volt. ha szívproblémái voltak vagy a családjában öröklődő szívproblémák fordultak elő, például szívritmuszavar (a QT-távolság megnyúlása).
- ha a vérben bizonyos ásványi anyagok, például a kálium és a magnézium egyensúlya felborult, és ezt nem kezelték.

Gyermekek

Ez a gyógyszer gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az Aloxi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa őket, amennyiben a következő gyógyszereket szedi:

Depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló bármilyen gyógyszert szed, köztük:

- úgynevezett SSRI („szelektív szerotonin visszavétel-gátló”) gyógyszereket – például fluoxetin, paroxetin, szertralín, fluvoxamin, citaloprá, eszitaloprá
- úgynevezett SNRI („szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátló”) gyógyszereket – például venlafaxin, duloxetin (szerotonin-szindróma kialakulásához vezethetnek, ezért óvatosan alkalmazandók).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az Aloxi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a szívverést

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha olyan gyógyszert szed, amely befolyásolhatja szívverést – ez azért szükséges, mert ezek a gyógyszerek az Aloxi-val együtt bevéve szívritmuszavart okozhatnak. A következők tartoznak közéjük:

- szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, például amiodaron, nikardipin, kinidin;
- fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek, például moxifloxacin, eritromicin;
- súlyos mentális problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek, például haloperidol, klórpromazin, kvetiapin, tioridazin;
- a hányinger és hányás kezelésére szolgáló, domperidon nevű gyógyszer.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az Aloxi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével – ez azért fontos, mert ezek a gyógyszerek az Aloxi-val együtt szedve szívritmuszavart okozhatnak.

Terhesség

Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, kezelőorvosa csak akkor fogja alkalmazni Önnél az Aloxi-t, ha az egyértelműen szükséges. Erre azért van szükség, mert nem tudjuk, hogy az Aloxi árthat-e a babának.

Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy az Aloxi kiválasztódik-e az anyatejbe.

Ha szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer bevétele után szédülhet vagy fáradtságot érezhet. Amennyiben ilyen történik, ne vezessen, és ne használjon szerszámokat, illetve ne kezeljen gépeket.

Az Aloxi szorbitot (E420) tartalmaz és nyomokban szóját tartalmazhat

Ez a gyógyszer 7 mg szorbitot (egy cukorfajtát) tartalmaz kapszulánként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A gyógyszer nyomokban lecitint tartalmazhat, amely szójaból származik. Amennyiben Ön allergiás a földimogyoróra vagy a szójára, ne szedje ezt a gyógyszert. Azonnal forduljon kezelőorvosához, amennyiben allergiás reakció bármilyen jelét észleli. Allergiás reakció jele lehet az ajkak, az arc, a

nyelv vagy a torok feldagadása, nehézlégzés vagy ájulás, és észlelhet viszkető, kidudorodó kiütéseket (csalánkiütést) is.

3. Hogyan kell szedni az Aloxi-t

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja egy kapszula (500 mikrogramm).
- A kapszulát általában körülbelül 60 perccel a kemoterápia megkezdése előtt fogja bevenni.
- Ez a gyógyszer étkezéssel együtt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az Aloxi-t nem ajánlott a kemoterápiát követő napokban bevenni, kivéve, ha újabb kemoterápiás ciklus előtt áll.

Ha az előírtnál több Aloxi-t vett be

Ha úgy véli, hogy az előírtnál több Aloxi-t vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha elfelejtette bevenni az Aloxi-t

Nem valószínű, hogy elfelejtené bevenni ezt a gyógyszert. Ha azonban mégis úgy gondolja, hogy elfelejtette bevenni az adagot, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha idő előtt abbahagyja az Aloxi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna. Ha úgy dönt, hogy nem vesz be Aloxi-t (vagy egyéb hasonló gyógyszereket), akkor a kemoterápia valószínűleg hányingert vagy hányást fog okozni Önnél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszer alkalmazása kapcsán a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- allergiás reakció – ennek jelei lehetnek az ajkak, arc, nyelv vagy torok feldagadása, nehézlégzés vagy ájulás, és a viszkető, kidudorodó kiütések (csalánkiütés). Ez nagyon ritka: 10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- fejfájás

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- alvászavar,
- légszomj,
- a szem duzzanata,
- kóros elektromos ingerületvezetés a szívben

- székrekedés,
- hányinger,
- a bilirubin nevű epefesték (májproblémákat jelezhet) emelkedett vérszintje,
- izomfájdalom.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentebb felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aloxi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aloxi

- A készítmény hatóanyaga a palonozetron. Kapszulánként 500 mikrogramm palonozetront tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: glicerin-monokaprilokaproát (I-es típus), poliglicerin-oleát, glicerol, tisztított víz, butil-hidroxianizol, zselatin, szorbit, titán-dioxid.

Milyen az Aloxi külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Sima, világosbézs, átlátszatlan, kerek vagy ovális, tiszta, sárgás színű oldattal töltött lágy kapszula. Egy vagy öt kapszulát tartalmazó poliamid/alumínium/PVC buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.