

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aloxi 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Κάθε φιαλίδιο 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aloxi ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου,
- την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

Το Aloxi ενδείκνυται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μήνα και άνω για:

- την πρόληψη της οξείας ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου και την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Aloxi πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης υπό την κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

Δοσολογία

Ενήλικες

250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η ένεση Aloxi θα πρέπει να χορηγείται για διάρκεια 30 δευτερολέπτων.

Η αποτελεσματικότητα του Aloxi για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που προκαλούνται από έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη ενός κορτικοστεροειδούς χορηγούμενου πριν από τη χημειοθεραπεία.

Ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και Έφηβοι (ηλικίας 1 μήνα έως 17 ετών):

20 μικρογραμμάρια/kg (η μέγιστη συνολική δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1.500 μικρογραμμάρια)

παλονοσετρόνης χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών που ξεκινά περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aloxi σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μήνα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Aloxi στην πρόληψη της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου οι οποίοι υφίστανται αιμοκάθαρση.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει το χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την χορήγηση. Σε συνδυασμό με τη χορήγηση παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμαρίων, έχουν αναφερθεί δύο περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα τα οποία εξετάστηκαν, η παλονοσετρόνη δεν προκάλεσε κλινικώς σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Διενεργήθηκε μια συγκεκριμένη ενδεδειγμένη μελέτη των διαστημάτων QT/QTc σε υγιείς εθελοντές για οριστικά στοιχεία αποδεικνύοντας την επίδραση της παλονοσετρόνης στο QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Ωστόσο, όπως και με τους άλλους ανταγωνιστές των 5-HT₃, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση παλονοσετρόνης σε ασθενείς που έχουν, ή είναι πιθανό να αναπτύξουν, επιμήκυνση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃.

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που μοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

Το Aloxi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δεν σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ., ουσιαστικά «δεν περιέχει νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως με το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει και δεν επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Σε προκλινικές μελέτες, η παλονοσετρόνη δεν ανέστειλε την αντινεοπλασματική δραστηριότητα των πέντε χημειοθεραπευτικών παραγόντων, που εξετάστηκαν (σιςπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραβίνη, δοξορουβικίνη και μιτομυκίνη C).

Μετοκλοπραμίδη

Σε μια κλινική μελέτη, δεν καταδείχθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση παλονοσετρόνης και συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης από του στόματος χορηγούμενης μετοκλοπραμίδης, η οποία είναι αναστολέας του CYP2D6.

Παράγοντες επαγωγής και αναστολής του CYP2D6

Σε ένα πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης, έχει καταδειχθεί ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην κάθαρση της παλονοσετρόνης όταν αυτή συγχρηγήθηκε με τους επαγωγείς του CYP2D6 (δεξαμεθαζόνη και ριφαμπικίνη) και τους αναστολείς (περιλαμβανομένης της αμιοδαρόνης, του celecoxib, της χλωροπρομαζίνης, της σιμετιδίνης, της δοξορουβικίνης, της φλουοξετίνης, της αλοπεριδόλης, της παροξετίνης, της κινιδίνης, της ρανιτιδίνης, της ριτοναβίρης, της σετραλίνης ή της τερβιναφίνης).

Κορτικοστεροειδή

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με κορτικοστεροειδή.

Σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και των SNRIs).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί ασφαλώς με αναλγητικά, αντιεμετικά/φάρμακα κατά της ναυτίας, αντισπασμωδικά και αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Για την παλονοσετρόνη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μεταφορά διαμέσου του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της παλονοσετρόνης στην ανθρώπινη κύηση. Συνεπώς, η παλονοσετρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν αυτό θεωρείται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απέκκριση της παλονοσετρόνης στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της παλονοσετρόνης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή η παλονοσετρόνη είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, θα πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 250 μικρογραμμαρίων (σύνολο 633 ασθενών) οι πιο συχνά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που είναι δυνατόν τουλάχιστον να σχετίζονται με το Aloxi, ήταν κεφαλαλγία (9 %) και δυσκοιλιότητα (5 %).

Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οι οποίες είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με το Aloxi. Αυτές ταξινομήθηκαν ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται πιο κάτω με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (≥1/1.000 έως <1/100)	Πολύ σπάνιες ΑΕ° (<1/10.000)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, αναφυλαξία, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και σοκ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερκαλιαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού, υποασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, ανορεξία, υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος, ευφορία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	Υπνηλία, αϋπνία, παραισθησία, υπερυπνία, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμικός ερεθισμός, αμβλυωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Νόσος των κινήσεων, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, έκτακτες συστολές, ισχαιμία του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική αρρυθμία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση, φλεβική δυσχρωμία, διάταση φλεβών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγγας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα, διάρροια	Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα με κνησμό	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, γλυκοζουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αδυναμία, πυρεξία, κόπωση, εξάψεις, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης*

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών-, παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ	
------------------------	--	--	--

° από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

* περιλαμβάνει τα ακόλουθα: καύσος, σκλήρυνση, ενόχληση και πόνος

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από μέτρια ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, 402 ασθενείς έλαβαν εφάπαξ δόση παλονοσετρόνης (3, 10 ή 20 mcg/kg). Οι ακόλουθες συχνές ή όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την παλονοσετρόνη, καμία δεν αναφέρθηκε σε συχνότητα >1%.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές ΑΕ (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, δυσκινησία
Καρδιακές διαταραχές		Διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαταραχή αγωγιμότητας, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, δύσπνοια, επίσταξη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, διαταραχή δέρματος, κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, άλγος της θέσης έγχυσης, αντίδραση της θέσης έγχυσης, άλγος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν παλονοσετρόνη για έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι και 6 mg σε κλινικές μελέτες ενηλίκων. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση παρουσίασε επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρόμοια σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες δόσης και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανταπόκρισης στη δόση. Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας με Aloxi, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνει με υποστηρικτική φροντίδα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αιμοκάθαρσης, ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία υπερδοσολογίας με Aloxi.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT₃), κωδικός ATC: A04AA05

Η παλονοσετρόνη είναι ένας επιλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT₃.

Σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1132 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία που περιελάμβανε σισπλατίνη $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη $\leq 1.500 \text{ mg/m}^2$ και δοξορουβικίνη $>25 \text{ mg/m}^2$, δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg (χρόνος ημιζωής 4 ώρες) ή δολασετρόνη 100 mg (χρόνος ημιζωής 7,3 ώρες)) χορηγούμενα ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 667 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, που περιελάμβανε σισπλατίνη $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, κυκλοφωσφαμίδη $>1.500 \text{ mg/m}^2$ και δακαρβαζίνη, οι δόσεις παλονοσετρόνης 250 μικρογραμμαρίων και 750 μικρογραμμαρίων συγκρίθηκαν με οντανσετρόνη 32 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως την Ημέρα 1. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε προφυλακτικά πριν από τη χημειοθεραπεία σε 67 % των ασθενών.

Οι βασικές μελέτες δεν προορίζονταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε περιπτώσεις καθυστερημένης έναρξης της ναυτίας και του έμετου. Η αντιεμετική δράση μελετήθηκε μεταξύ 0-24 ωρών, 24-120 ωρών και 0-120 ωρών. Αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία και της μελέτης σχετικά με την έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Η παλονοσετρόνη ήταν μη κατώτερη έναντι των παραγόντων σύγκρισης στην οξεία φάση του έμετου τόσο στην περίπτωση της μετρίως εμετογόνου όσο και στην περίπτωση της υψηλά εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μολονότι η συγκριτική αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε πολλαπλούς κύκλους δεν έχει καταδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 875 ασθενείς οι οποίοι περιλαμβάνονταν στις 3 δοκιμές Φάσης III συνέχισαν να συμμετέχουν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και έλαβαν θεραπεία με παλονοσετρόνη 750 μικρογραμμάρια για μέχρι και 9 επιπρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η συνολική ασφάλεια δράσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.

Πίνακας 1: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίνονται ανά ομάδα θεραπείας και φάση στη μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι οντανσετρόνης

	Aloxi 250 μικρογραμμάρια (n= 189)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI^b				
0 – 24 ώρες	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ώρες	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ώρες	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ώρες	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ώρες	63,0	44,9	18,1	0,001
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ώρες	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ώρες	45,0	36,2	8,8	NS

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Aloxi και στον παράγοντα σύγκρισης.

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδο σημαντικότητας στο $\alpha=0,05$.

Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι δολασετρόνης.

	Αλοxi 250 μικρογραμμάρια (n= 185) %	Δολασετρόνη 100 milligrams (n= 191) %	Delta %	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI^b				
0 – 24 ώρες	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ώρες	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ώρες	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ώρες	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ώρες	41,8	30,9	10,9	0,027
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ώρες	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ώρες	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Αλοxi και στον παράγοντα σύγκρισης

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδο σημαντικότητας στο $\alpha=0,05$.

Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση στην Μελέτη υψηλώς εμετογόνου χημειοθεραπείας^a έναντι οντανσετρόνης.

	Aloxi 250 μικρογραμμάρια (n= 223)	Οντανσετρόνη 32 milligrams (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 97,5 % CI^b				
0 – 24 ώρες	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ώρες	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ώρες	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ώρες	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ώρες	37,7	29,0	8,7	NS
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ώρες	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ώρες	33,6	32,1	1,5	NS

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Aloxi και στον παράγοντα σύγκρισης

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδο σημαντικότητας στο $\alpha=0,05$.

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στην αρτηριακή πίεση, στον καρδιακό ρυθμό, και στις παραμέτρους του ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QTc ήταν συγκρίσιμη με την οντανσετρόνη και τη δολασετρόνη σε κλινικές μελέτες CINV. Σε μη κλινικές μελέτες η παλονοσετρόνη διαθέτει την ικανότητα να αναστέλλει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επαναπόλωση και να παρατείνει τη διάρκεια δυναμικού δράσης.

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη ελεγχόμενη με placebo και θετική (moxifloxacin) σε ενήλικες άντρες και γυναίκες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων ΗΚΓ στην χορηγούμενη παλονοσετρόνη ενδοφλέβια σε εφάπαξ δόσεις 0,25, 0,75 ή 2,25 mg σε 221 υγιή άτομα. Η μελέτη απέδειξε ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στη διάρκεια του διαστήματος QT/QTc καθώς και σε οποιοδήποτε άλλο διάστημα του ΗΚΓ σε δόσεις μέχρι 2,25 mg. Δεν καταδείχθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στην καρδιακή επαναπόλωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόληψη ναυτίας και εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία (CINV):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 3 μg/kg και 10 μg/kg διερευνήθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 72 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (12 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (31 ασθενείς) και 12 έως 17 ετών (29 ασθενείς), που έλαβαν ισχυρή ή μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε κανένα από τα δύο επίπεδα δόσης. Η πρωτεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών με πλήρη απόκριση (CR, που ορίζεται ως κανένα επεισόδιο εμέτου και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα μετά από δόση παλονοσετρόνης 10 μg/kg σε σύγκριση με δόση παλονοσετρόνης 3 μg/kg ήταν 54,1% και 37,1% αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα του Aloxi για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο απεδείχθη σε μια δεύτερη βασική δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση παλονοσετρόνης έναντι ενός ενδοφλέβιου σχήματος οντανσετρόνης. Συνολικά 493 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας από 64 ημερών έως 16,9 ετών, που λάμβαναν μέτρια (69,2%) ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία (30,8%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παλονοσετρόνη 10 μg/kg (μέγιστο 0,75 mg), παλονοσετρόνη 20 μg/kg (μέγιστο 1,5 mg) ή οντανσετρόνη (3 x 0,15 mg/kg, μέγιστη συνολική δόση 32 mg) 30 λεπτά πριν από την

έναρξη της εμετογόνου χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (78,5%) μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Στις χορηγούμενες εμετογόνες χημειοθεραπείες περιλαμβάνονταν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη (<1.500 mg/m²), ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη, δακτινομυκίνη, καρβοπλατίνη και δαουνουροβικίνη. Χορηγήθηκε ενισχυτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης, στη χημειοθεραπεία στο 55% των ασθενών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην οξεία φάση του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας, που ορίστηκε ως καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην απόδειξη μη κατωτερότητας της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια οντανσετρόνη. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 97,5% για τη διαφορά σε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης μείον την ενδοφλέβια οντανσετρόνη ήταν μεγαλύτερη από -15%. Στις ομάδες παλονοσετρόνης 10 μg/kg, 20 μg/kg και οντανσετρόνης, το ποσοστό των ασθενών με CR_{0-24h} ήταν 54,2%, 59,4% και 58,6%. Δεδομένου ότι το διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% (έλεγχος Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση) της διαφοράς σε CR_{0-24h} μεταξύ της παλονοσετρόνης 20 μg/kg και της οντανσετρόνης ήταν [-11,7%, 12,4%], η δόση παλονοσετρόνης 20 μg/kg απεδείχθη μη κατώτερη της οντανσετρόνης.

Ενώ η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν υψηλότερη δόση παλονοσετρόνης από ό,τι οι ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία, το προφίλ ασφάλειας είναι συνεπές με το τεκμηριωμένο προφίλ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Πληροφορίες φαρμακοκινητικής παρέχονται στην παράγραφο 5.2.

Πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV):

Διεξήχθησαν δύο παιδιατρικές δοκιμές. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 1 μg/kg και 3 μg/kg συγκρίθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 150 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (7 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (96 ασθενείς) και 12 έως 16 ετών (47 ασθενείς), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπευτικής αγωγής. Η αναλογία ασθενών χωρίς έμετο κατά τη διάρκεια 0-72 ωρών μετεγχειρητικά ήταν όμοια μετά από δόση παλονοσετρόνης 1 μg/kg ή 3 μg/kg (88% έναντι 84%).

Η δεύτερη παιδιατρική δοκιμή ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, εφάπαξ δόσης μελέτη μη κατωτερότητας, που συνέκρινε την ενδοφλέβια παλονοσετρόνη (1 μg/kg, μέγιστο 0,075 mg) έναντι της ενδοφλέβιας οντανσετρόνης. Συνολικά συμμετείχαν 670 παιδιατρικοί χειρουργικοί ασθενείς, ηλικίας από 30 ημερών έως 16,9 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η πλήρης ανταπόκριση (CR: καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση αντιεμετικής φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση επετεύχθη στο 78,2% των ασθενών στην ομάδα της παλονοσετρόνης και το 82,7% στην ομάδα της οντανσετρόνης. Δεδομένου του προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας της τάξης του -10%, το στατιστικό διάστημα εμπιστοσύνης μη κατωτερότητας κατά Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση για τη διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πλήρης ανταπόκριση (CR), ήταν [-10,5, 1,7%], συνεπώς δεν απεδείχθη μη κατωτερότητα. Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφαλείας για αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας.

Παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, μια αρχική πτώση στις συγκεντρώσεις πλάσματος ακολουθείται από αργή απομάκρυνση από τον οργανισμό με μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης περίπου 40 ωρών. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου-συγκέντρωσης (AUC_{0-∞}) είναι γενικώς δοσοαναλογικά στη δοσολογική περιοχή των 0,3–90 μg/kg σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης της παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά κάθε δεύτερη μέρα για 3 δόσεις σε 11 ασθενείς με καρκίνο των όρχεων, η μέση (± SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 ως την Ημέρα 5 ήταν 42 ± 34 %. Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης 0,25 mg μια φορά ημερησίως για 3 ημέρες σε 12 υγιή άτομα, η μέση (± SD) αύξηση της συγκέντρωσης παλονοσετρόνης πλάσματος από την Ημέρα 1 στην Ημέρα 3 ήταν 110 ± 45 %.

Οι φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υποδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση ($AUC_{0-\infty}$) ενδοφλέβιας δόσης παλονοσετρόνης 0,25 mg χορηγούμενης μια φορά ημερησίως για 3 συνεχόμενες μέρες ήταν παρόμοια με μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 0,75 mg, παρόλο που η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος C_{max} της εφάπαξ δόσεως 0,75 mg ήταν ψηλότερη.

Κατανομή

Η παλονοσετρόνη στην ενδεδειγμένη δοσολογία κατανέμεται ευρέως στον οργανισμό με όγκο κατανομής περίπου 6,9 ως 7,9 l/kg. 62 % περίπου της παλονοσετρόνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η παλονοσετρόνη απομακρύνεται δια της διπλής οδού, δηλαδή το 40 % περίπου απομακρύνεται διαμέσου των νεφρών και περίπου το 50 % μεταβολίζεται για την παραγωγή δύο κύριων μεταβολιτών που έχουν λιγότερο από το 1 % της δραστηριότητας ανταγωνιστή του υποδοχέα 5HT₃ που έχει η παλονοσετρόνη. Οι μελέτες μεταβολισμού *in-vitro* έχουν δείξει ότι το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό τα ισόενζυμα CYP3A4 και CYP1A2 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων CYP2D6. Η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισόενζυμα του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 10 μικρογραμμάρια/kg [¹⁴C]-παλονοσετρόνης, το 80 % περίπου της δόσης ανακτήθηκε εντός 144 ωρών στα ούρα με την παλονοσετρόνη να αντιπροσωπεύει το 40 % περίπου της χορηγηθείσας δόσης, ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση βλωμού σε υγιή άτομα, η συνολική κάθαρση της παλονοσετρόνης του οργανισμού ήταν 173 ± 73 ml/min και η νεφρική κάθαρση ήταν 53 ± 29 ml/min. Η χαμηλή ολική κάθαρση σώματος και ο μεγάλος όγκος κατανομής οδήγησαν σε καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης στο πλάσμα περίπου 40 ώρες. Δέκα τοις εκατό των ασθενών έχουν μέση καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης μεγαλύτερη των 100 ωρών.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Ηλικιωμένα άτομα

Η ηλικία δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Φύλο

Το φύλο δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση με βάση το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης του Aloxi ελήφθησαν από ένα υποσύνολο παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο (n=280) που έλαβαν 10 μg/kg ή 20 μg/kg. Όταν η δόση αυξήθηκε από 10 μg/kg σε 20 μg/kg παρατηρήθηκε δοσοαναλογική αύξηση στη μέση AUC. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ δόσης 20 μg/kg του Aloxi, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_T) που αναφέρθηκαν στο τέλος της έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών ήταν εξαιρετικά μεταβλητές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και έτειναν να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς ηλικίας < 6 ετών από ό,τι σε μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος ημιζωής ήταν 29,5 ώρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και κυμάνθηκε από περίπου 20 έως 30 ώρες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων μετά τη χορήγηση δόσης 20μg/kg.

Η συνολική κάθαρση του οργανισμού (L/h/kg) σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ενηλίκων. Δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές στον όγκο κατανομής όταν εκφράζεται ως L/kg.

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές Παράμετροι σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Καρκίνο μετά από ενδοφλέβια έγχυση δόσης 20 µg/kg του Aloxί για 15 λεπτά και Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο που λαμβάνουν δόσεις παλονοσετρόνης 3 και 10 µg/kg με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus).

	Παιδιατρικοί Ασθενείς με Καρκίνο ^α				Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο ^β	
	<2 ετών	2 έως <6 ετών	6 έως <12 ετών	12 έως <17 ετών	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} , ώρες	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
Κάθαρση ^γ , 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)
Όγκος κατανομής ^{γ, δ} , 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)

^α Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Γεωμετρικός Μέσος (CV) εκτός από τον T_{1/2} που είναι διάμεσες τιμές.

^β Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Αριθμητικός μέσος (SD)

^γ Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίστηκαν από αμφοτέρους τις ομάδες δόσης των 10 και 20 µg/kg σε συνδυασμό και έχουν προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος. Σε ενήλικες, τα διαφορετικά επίπεδα δόσης αναφέρονται στον τίτλο της στήλης.

^δ Ο V_{ss} αναφέρεται για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ ο V_z αναφέρεται για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η ήπια ως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μειώνει τη νεφρική κάθαρση, ωστόσο, η συνολική κάθαρση του οργανισμού σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη η δοσολογική ρύθμιση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση ολόκληρου του οργανισμού από την παλονοσετρόνη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ η καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης και η μέση συστηματική έκθεση της παλονοσετρόνης είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δοσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο-και επανα-πόλωση και μπορεί να παρατείνει τη δυναμική διάρκεια της δράσης.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η παλονοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλονοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 30 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδροκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, στην υπόφυση, στο πάγκρεας, και στο μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως

κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το Aloxi προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Δισόξινο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέος
Κιτρικό νάτριο
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.
Εφόσον ανοιχθεί το φιαλίδιο, χρησιμοποιήστε το αμέσως και απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από σιλικονοποιημένο ελαστικό χλωροβουτυλίου και καπάκι αλουμινίου.
Διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου διαλύματος 5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για εφάπαξ χρήση μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/306/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aloxi 500 μικρογραμμάρια μαλακά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο(α):

Κάθε καψάκιο περιέχει 7 mg σορβιτόλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο.

Χρώματος ανοιχτού μπλε, αδιαφανή, στρογγυλά προς οβάλ καψάκια από μαλακή ζελατίνη, χωρίς σήμανση, τα οποία περιέχουν ένα διαυγές κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aloxi ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Aloxi θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Δοσολογία

Ενήλικες

500 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης χορηγούμενα από το στόμα περίπου μία ώρα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aloxi σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου οι οποίοι υφίστανται αιμοκάθαρση.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το Aloxi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει το χρόνο διάβασης στο έντερο, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης μετά από την χορήγηση. Σε συνδυασμό με τη χορήγηση παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμαρίων, έχουν αναφερθεί δύο περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφίνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα τα οποία εξετάστηκαν, η παλονοσετρόνη δεν προκάλεσε κλινικώς σημαντική επιμήκυνση του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc). Διενεργήθηκε μια συγκεκριμένη ενδεδειγμένη μελέτη των διαστημάτων QT/QTc σε υγιείς εθελοντές για οριστικά στοιχεία αποδεικνύοντας την επίδραση της παλονοσετρόνης στο QT/QTc. (βλ. παράγραφο 5.1).

Ωστόσο, όπως και με τους άλλους ανταγωνιστές των 5-HT₃, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση παλονοσετρόνης σε ασθενείς που έχουν ή είναι πιθανό να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, διαταραχές αγωγής, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃.

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που μοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

Το Aloxi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δεν σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Το Aloxi περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα καψάκια Aloxi μπορεί επίσης να περιέχουν ίχνος λεκιθίνης που προέρχεται από τη σόγια. Ως εκ τούτου, ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην αραχίδα ή στη σόγια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως με το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει και δεν επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε προκλινικές μελέτες, η παλονοσετρόνη δεν ανέστειλε την αντινεοπλασματική δραστηριότητα των πέντε χημειοθεραπευτικών παραγόντων, που εξετάστηκαν (σιςπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραβίνη, δοξορουβικίνη και μιτομυκίνη C).

Μετοκλοπραμίδη

Σε μια κλινική μελέτη, δεν καταδείχθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση παλονοσετρόνης και συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης από του στόματος χορηγούμενης μετοκλοπραμίδης, η οποία είναι παράγοντας αναστολής του CYP2D6.

Παράγοντες επαγωγής και αναστολής του CYP2D6

Σε ένα πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης, έχει καταδειχθεί ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην κάθαρση της παλονοσετρόνης όταν αυτή συγχρηγήθηκε με τους επαγωγείς του CYP2D6 (δεξαμεθαζόνη και ριφαμπικίνη) και τους αναστολείς (περιλαμβανομένης της αμιοδαρόνης, του celecoxib, της χλωροπρομαζίνης, της σιμετιδίνης, της δοξορουβικίνης, της φλουοξετίνης, της αλοπεριδόλης, της παροξετίνης, της κινιδίνης, της ρανιτιδίνης, της ριτοναβίρης, της σερατραλίνης ή της τερβιναφίνης).

Κορτικοστεροειδή

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με κορτικοστεροειδή.

Σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και των SNRIs).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η παλονοσετρόνη έχει χορηγηθεί ασφαλώς με αναλγητικά, αντιεμετικά/φάρμακα κατά της ναυτίας, αντισπασμωδικά και αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Για την παλονοσετρόνη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μεταφορά διαμέσου του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της παλονοσετρόνης στην ανθρώπινη κύηση, έτσι η παλονοσετρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν αυτό θεωρείται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απέκκριση της παλονοσετρόνης στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της παλονοσετρόνης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή, η παλονοσετρόνη είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, θα πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 500 μικρογραμμάρια (σύνολο 161 ασθενών) η πιο συχνά παρατηρηθείσα ανεπιθύμητη αντίδραση, που είναι δυνατόν τουλάχιστον να σχετίζεται με το Aloxi, ήταν κεφαλαλγία (3,7 %).

Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οι οποίες είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με το Aloxi. Αυτές ταξινομήθηκαν ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ΑΕ	Όχι συχνές ΑΕ
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμικό οίδημα
Καρδιακές διαταραχές		Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση χολερυθρίνης αίματος

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά ($< 1/10.000$) παρουσιάστηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το ενέσιμο διάλυμα παλονοσετρόνης για ενδοφλέβια χρήση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι και 6 mg σε κλινικές δοκιμές. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση παρουσίασε επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρόμοια σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες δόσης και δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανταπόκρισης στη δόση. Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας με Aloxi, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνει με υποστηρικτική φροντίδα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αιμοκάθαρσης, ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία υπερδοσολογίας με Aloxi.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά, φάρμακα κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT₃), κωδικός ATC: A04AA05

Η παλονοσετρόνη είναι ένας επιλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT₃.

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή ενεργού ελέγχου στην οποία συμμετείχαν συνολικά 635 ασθενείς οι οποίοι προετοιμάστηκαν για να λάβουν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία για καρκίνο. Μια εφάπαξ δόση 250 mcg, 500 mcg ή 750 mcg από του στόματος χορηγούμενα καψάκια παλονοσετρόνης που χορηγήθηκαν μια ώρα πριν από μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με μια εφάπαξ δόση 250 mcg ενδοφλέβιου Aloxi χορηγούμενου 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες είτε δεξαμεθαζόνης είτε εικονικού φαρμάκου (placebo) επιπρόσθετα στην καθορισμένη θεραπευτική αγωγή τους. Η πλειοψηφία των ασθενών

στη μελέτη ήταν γυναίκες (73 %), λευκές (69 %) και άτομα που δεν είχαν λάβει ξανά προηγούμενη χημειοθεραπεία (59 %). Η αντιεμετική δραστηριότητα μελετήθηκε μεταξύ 0-24 ωρών, 24-120 ωρών και 0-120 ωρών. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην απόδειξη της μη κατωτερότητας των από του στόματος δόσεων παλονοσετρόνης σε σύγκριση με το εγκεκριμένο ενδοφλέβιο σκεύασμα. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 98,3 % για τη διαφορά σε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της δόσης από του στόματος παλονοσετρόνης μείον το εγκεκριμένο ενδοφλέβιο σκεύασμα ήταν μεγαλύτερη από -15 %. Το περιθώριο μη κατωτερότητας ήταν 15 %.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, τα από του στόματος καψάκια Aloxi 500 μικρογραμμαρίων απέδειξαν μη κατωτερότητα στον συγκριτή (παράγοντα σύγκρισης) κατά τη διάρκεια των χρονικών διαστημάτων από 0 έως 24 ώρες και από 0 έως 120 ώρες. Ωστόσο, για τη χρονική περίοδο από 24 έως 120 ώρες δεν αποδείχθηκε μη κατωτερότητα.

Μολονότι η συγκριτική αποτελεσματικότητα της παλονοσετρόνης σε πολλαπλούς κύκλους δεν έχει καταδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, 217 ασθενείς είχαν εγγραφεί σε μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και έλαβαν θεραπεία με καψάκια παλονοσετρόνης 750 μικρογραμμάρια για μέχρι και 4 κύκλους χημειοθεραπείας από ένα σύνολο 654 κύκλων χημειοθεραπείας. Περίπου το 74 % των ασθενών έλαβαν επίσης εφάπαξ δόση από του στόματος ή ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία. Η πλήρης ανταπόκριση δεν αξιολογήθηκε επίσημα για την εφαρμογή επαναλαμβανόμενου κύκλου. Ωστόσο, γενικώς, η αντιεμετική δράση στο διάστημα 0 έως 24 ωρών ήταν παρόμοια σε όλους τους διαδοχικούς επαναλαμβανόμενους κύκλους και η συνολική ασφάλεια διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.

Πίνακας 1: Αναλογία ασθενών^a που ανταποκρίνονται ανά ομάδα θεραπείας και φάση στη μελέτη

	Aloxi από το στόμα 500 μικρογραμμάρια (n= 160)	Aloxi ενδοφλεβίως 250 μικρογραμμάρια (n= 162)	Delta	
	%	%	%	
Πλήρης ανταπόκριση (Καθόλου έμετος και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) 98,3 % CI^b				
0 – 24 ώρες	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 ώρες	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 ώρες	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Πλήρης έλεγχος (Πλήρης ανταπόκριση και όχι περισσότερο από ήπια ναυτία) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	74,4	68,5	5,9	NS
24 – 120 ώρες	56,3	62,3	-6,0	NS
0 – 120 ώρες	52,5	56,2	-3,7	NS
Καθόλου ναυτία (Κλίμακα Likert) τιμή-p^c				
0 – 24 ώρες	58,8	57,4	1,4	NS
24 – 120 ώρες	49,4	47,5	1,9	NS
0 – 120 ώρες	45,6	42,6	3,0	NS

^a Κοόρτη με πρόθεση θεραπείας

^b Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να δείχνει την μη κατωτερότητα. Ένα κατώτερο όριο μεγαλύτερο του -15 % καταδεικνύει μη κατωτερότητα ανάμεσα στο Aloxi από του στόματος και στον παράγοντα σύγκρισης Aloxi ενδοφλεβίως.

^c Δοκιμή χ^2 . Επίπεδα σημαντικότητας στο $\alpha=0,0167$ (ρυθμίστηκε για πολλαπλές συγκρίσεις).

Σε μη κλινικές μελέτες η παλονοσετρόνη διαθέτει την ικανότητα να αναστέλλει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επαναπόλωση και να παρατείνει τη δράση και τη δυναμική διάρκεια.

Η επίδραση της παλονοσετρόνης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη ελεγχόμενη με placebo και θετική (moxifloxacin) σε ενήλικες άντρες και γυναίκες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων ΗΚΓ της ενδοφλεβίως χορηγούμενης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 0,25, 0,75 ή 2,25 mg σε 221

υγιά άτομα. Η μελέτη απέδειξε ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στη διάρκεια του διαστήματος QT/QTc καθώς και σε οποιοδήποτε άλλο διάστημα του ΗΚΓ σε δόσεις μέχρι 2,25 mg. Δεν καταδείχθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στην καρδιακή επαναπόλωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόληψη ναυτίας και εμέτου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία (CINV):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 3 μg/kg και 10 μg/kg διερευνήθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 72 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (12 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (31 ασθενείς) και 12 έως 17 ετών (29 ασθενείς), που έλαβαν ισχυρή ή μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε κανένα από τα δύο επίπεδα δόσης. Η πρωτεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών με πλήρη απόκριση (CR, που ορίζεται ως κανένα επεισόδιο εμέτου και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα μετά από δόση παλονοσετρόνης 10 μg/kg σε σύγκριση με δόση παλονοσετρόνης 3 μg/kg ήταν 54,1% και 37,1% αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα του Aloxi για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο απεδείχθη σε μια δεύτερη βασική δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση παλονοσετρόνης έναντι ενός ενδοφλέβιου σχήματος οντανσετρόνης. Συνολικά 493 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας από 64 ημερών έως 16,9 ετών, που λάμβαναν μέτρια (69,2%) ή έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία (30,8%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παλονοσετρόνη 10 μg/kg (μέγιστο 0,75 mg), παλονοσετρόνη 20 μg/kg (μέγιστο 1,5 mg) ή οντανσετρόνη (3 x 0,15 mg/kg, μέγιστη συνολική δόση 32 mg) 30 λεπτά πριν από την έναρξη της εμετογόνου χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (78,5%) μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Στις χορηγούμενες εμετογόνες χημειοθεραπείες περιλαμβάνονταν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη (<1.500 mg/m²), ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη, δακτινομυκίνη, καρβοπλατίνη και δαουνουβικίνη. Χορηγήθηκε ενισχυτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης, στη χημειοθεραπεία στο 55% των ασθενών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην οξεία φάση του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας, που ορίστηκε ως καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην απόδειξη μη κατωτερότητας της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια οντανσετρόνη. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας πληρούνταν εάν το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 97,5% για τη διαφορά σε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης μείον την ενδοφλέβια οντανσετρόνη ήταν μεγαλύτερη από -15%. Στις ομάδες παλονοσετρόνης 10 μg/kg, 20 μg/kg και οντανσετρόνης, το ποσοστό των ασθενών με CR_{0-24h} ήταν 54,2%, 59,4% και 58,6%. Δεδομένου ότι το διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% (έλεγχος Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση) της διαφοράς σε CR_{0-24h} μεταξύ της παλονοσετρόνης 20 μg/kg και της οντανσετρόνης ήταν [-11,7%, 12,4%], η δόση παλονοσετρόνης 20 μg/kg απεδείχθη μη κατώτερη της οντανσετρόνης.

Ενώ η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν υψηλότερη δόση παλονοσετρόνης από ό,τι οι ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που επάγονται από τη χημειοθεραπεία, το προφίλ ασφαλείας είναι συνεπές με το τεκμηριωμένο προφίλ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Πληροφορίες φαρμακοκινητικής παρέχονται στην παράγραφο 5.2.

Πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV):

Διεξήχθησαν δύο παιδιατρικές δοκιμές. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης παλονοσετρόνης σε εφάπαξ δόσεις 1 μg/kg και 3 μg/kg συγκρίθηκαν στην πρώτη κλινική μελέτη σε 150 ασθενείς στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες, ηλικίας >28 ημερών έως 23 μηνών (7 ασθενείς), 2 έως 11 ετών (96 ασθενείς) και 12 έως 16 ετών (47 ασθενείς), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Δεν προέκυψαν ζητήματα ασφαλείας σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπευτικής αγωγής. Η αναλογία ασθενών χωρίς έμετο κατά τη διάρκεια 0-72 ωρών μετεγχειρητικά ήταν όμοια μετά από δόση παλονοσετρόνης 1 μg/kg ή 3 μg/kg (88% έναντι 84%).

Η δεύτερη παιδιατρική δοκιμή ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, εφάπαξ δόσης μελέτη μη κατωτερότητας, που συνέκρινε την ενδοφλέβια παλονοσετρόνη (1 μg/kg, μέγιστο 0,075 mg) έναντι της ενδοφλέβιας οντανσετρόνης. Συνολικά συμμετείχαν 670 παιδιατρικοί χειρουργικοί ασθενείς, ηλικίας από 30 ημερών έως 16,9 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η πλήρης ανταπόκριση (CR: καθόλου έμετος, καμία ακούσια προσπάθεια για έμετο και καμία χρήση αντιεμετικής φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση επετεύχθη στο 78,2% των ασθενών στην ομάδα της παλονοσετρόνης και το 82,7% στην ομάδα της οντανσετρόνης. Δεδομένου του προκαθορισμένου περιθωρίου μη κατωτερότητας της τάξης του -10%, το στατιστικό

διάστημα εμπιστοσύνης μη κατωτερότητας κατά Mantel-Haenszel με προσαρμοσμένη στρωματοποίηση για τη διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πλήρης ανταπόκριση (CR), ήταν [-10,5, 1,7%], συνεπώς δεν απεδείχθη μη κατωτερότητα. Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφάλειας για αμφοτέρως τις ομάδες θεραπείας.

Παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν από του στόματος χορήγησης, η παλονοσετρόνη απορροφάται καλά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να φθάνει στο 97 %. Κατόπιν εφάπαξ από του στόματος δόσεις με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος, η μέση μέγιστη συγκέντρωση παλονοσετρόνης (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου-συγκέντρωσης ($AUC_{0-\infty}$) ήταν δοσοαναλογικά στη δοσολογική περιοχή των 3,0 έως 80 mg/kg σε υγιή άτομα.

Σε 36 υγιείς άρρενες και θήλεα στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση καψακίων παλονοσετρόνης 500 μικρογραμμαρίων, η μέγιστη συγκέντρωση παλονοσετρόνης πλάσματος (C_{max}) ήταν $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (μέση \pm SD) και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν $5,1 \pm 1,7$ ώρες. Σε θήλεα (n=18), η μέση AUC ήταν 35 % υψηλότερη και η μέση C_{max} ήταν 26 % υψηλότερη από εκείνες στους άρρενες (n=18).

Σε 12 καρκινοπαθείς στους οποίους χορηγήθηκε μια εφάπαξ από του στόματος δόση παλονοσετρόνης σε καψάκια των 500 μικρογραμμαρίων μια ώρα πριν από τη χημειοθεραπεία, η C_{max} ήταν $0,93 \pm 0,34$ ng/ml και η T_{max} ήταν $5,1 \pm 5,9$ ώρες. Η AUC ήταν 30 % υψηλότερη σε καρκινοπαθείς παρά σε υγιή άτομα.

Ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα λιπαρών δεν επηρέασε τη C_{max} και την AUC της από του στόματος χορηγούμενης παλονοσετρόνης. Ως εκ τούτου, τα καψάκια Aloxi μπορούν να λαμβάνονται ανεξαρτήτως των γευμάτων.

Κατανομή

Η παλονοσετρόνη στην ενδεδειγμένη δοσολογία κατανέμεται ευρέως στον οργανισμό με όγκο κατανομής περίπου 6,9 ως 7,9 l/kg. Ποσοστό περίπου 62 % της παλονοσετρόνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η παλονοσετρόνη απομακρύνεται δια της διπλής οδού, δηλαδή το 40 % περίπου απομακρύνεται διαμέσου των νεφρών και περίπου το 50 % μεταβολίζεται για την παραγωγή δύο κύριων μεταβολιτών που έχουν λιγότερο από το 1 % της δραστηριότητας ανταγωνιστή του υποδοχέα 5HT₃ που έχει η παλονοσετρόνη. Μελέτες μεταβολισμού *in-vitro* έχουν δείξει ότι το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων CYP2D6. Η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 σε κλινικές σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Κατόπιν χορήγησης μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 750 μικρογραμμαρίων [¹⁴C]-παλονοσετρόνης σε έξι υγιή άτομα, το 85 % έως 93 % της ολικής ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα, και το 5 % έως 8 % απομακρύνθηκε στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης παλονοσετρόνης που απεκκρίθηκε στα ούρα αντιπροσωπεύει περίπου το 40 % της χορηγηθείσας δόσης. Σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκαν καψάκια παλονοσετρόνης 500 μικρογραμμαρίων, η καταληκτική ημιζωή απομάκρυνσης ($t_{1/2}$) της παλονοσετρόνης ήταν 37 ± 12 ώρες (μέση \pm SD), και σε καρκινοπαθείς η $t_{1/2}$ ήταν 48 ± 19 ώρες. Μετά από μια εφάπαξ δόση περίπου 0,75 mg ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης, η συνολική κάθαρση της παλονοσετρόνης του οργανισμού σε υγιή άτομα ήταν 160 ± 35 ml/h/kg (μέση \pm SD) και η νεφρική κάθαρση ήταν $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Ηλικιωμένα άτομα

Η ηλικία δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη δοσολογική ρύθμιση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Φύλο

Το φύλο δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Δεν είναι απαραίτητη δοσολογική ρύθμιση με βάση το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης του Aloxi ελήφθησαν από ένα υποσύνολο παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο (n=280) που έλαβαν 10 μg/kg ή 20 μg/kg. Όταν η δόση αυξήθηκε από 10 μg/kg σε 20 μg/kg παρατηρήθηκε δοσοαναλογική αύξηση στη μέση AUC. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ δόσης 20 μg/kg του Aloxi, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_T) που αναφέρθηκαν στο τέλος της έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών ήταν εξαιρετικά μεταβλητές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και έτειναν να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς ηλικίας < 6 ετών από ό,τι σε μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος ημιζωής ήταν 29,5 ώρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και κυμάνθηκε από περίπου 20 έως 30 ώρες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων μετά τη χορήγηση δόσης 20μg/kg.

Η συνολική κάθαρση του οργανισμού (L/h/kg) σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ενηλίκων. Δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές στον όγκο κατανομής όταν εκφράζεται ως L/kg.

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικές Παράμετροι σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Καρκίνο μετά από ενδοφλέβια έγχυση δόσης 20 μg/kg του Aloxi για 15 λεπτά και Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο που λαμβάνουν δόσεις παλαιοσετρόνης 3 και 10 μg/kg με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus).

	Παιδιατρικοί Ασθενείς με Καρκίνο ^a				Ενήλικες Ασθενείς με Καρκίνο ^b	
	<2 ετών	2 έως <6 ετών	6 έως <12 ετών	12 έως <17 ετών	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} , ώρες	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
Κάθαρση ^γ , 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)
Όγκος κατανομής ^{γ, δ} , 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 Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Γεωμετρικός Μέσος (CV) εκτός από τον T_{1/2} που είναι διάμεσες τιμές.

^b Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι εκφράζονται ως Αριθμητικός μέσος (SD)

^γ Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίστηκαν από αμφοτέρους τις ομάδες δόσης των 10 και 20 μg/kg σε συνδυασμό και έχουν προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος. Σε ενήλικες, τα διαφορετικά επίπεδα δόσης αναφέρονται στον τίτλο της στήλης.

^δ Ο V_{ss} αναφέρεται για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ ο V_z αναφέρεται για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η ήπια ως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλαιοσετρόνης. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μειώνει τη νεφρική κάθαρση, ωστόσο, η συνολική κάθαρση του οργανισμού σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση ολόκληρου του οργανισμού από την παλαιοσετρόνη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Μολονότι η καταληκτική διάρκεια ημιζωής απομάκρυνσης και η μέση συστηματική έκθεση της παλαιοσετρόνης είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δόσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλαιοσετρόνη, μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο-και επανα-πόλωση και μπορεί να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η παλαιοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλαιοσετρόνης (η κάθε δόση να προκαλεί τουλάχιστον 15 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, στην υπόφυση, στο πάγκρεας, και στο μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το Aloxi προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Γλυκερίνη μονοκαπρυλοκαπρωϊκή (τύπου I)
Πολυγλυκερίδιο ελαϊκού οξέος
Γλυκερίνη
Απεσταγμένο νερό
Βουτυλοϋδροξυανισόλη

Κέλυφος καψακίων:

Ζελατίνη
Σορβιτόλη
Γλυκερίνη
Διοξείδιο του τιτανίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία σε blister με πολυαμίδιο/ αλουμίνιο/ χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) που περιέχει ένα ή πέντε μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Αλοξί ενέσιμο διάλυμα: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Αλοξί μαλακά καψάκια: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αλοξί 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
Παλονοσετρόνη (ως υδροχλωρική)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).
Κάθε φιαλίδιο 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, δισόξινο άλας του αιθυλενοδιαμίνο τετραοξικού οξέος, κιτρικό νάτριο, μονοένυδρο κιτρικό οξύ, ενέσιμο ύδωρ, υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο x 5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για ενδοφλέβια χρήση
Μόνο για εφάπαξ χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Τυχόν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/306/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αλοxi 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
Παλονοσετρόνη
Για ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αλοξι 500 μικρογραμμάρια μαλακά καψάκια
Παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σορβιτόλη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 μαλακό καψάκιο.
5 μαλακά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Αλοxi 500 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αλοχι 500 μικρογραμμάρια μαλακά καψάκια
Παλονοσετρόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Αλοξί 250 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα Παλονοσετρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Αλοξί και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Αλοξί
3. Πώς σας χορηγείται το Αλοξί
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Αλοξί
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Αλοξί και ποια είναι η χρήση του

Το Αλοξί περιέχει τη δραστική ουσία παλονοσετρόνη. Αυτή ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT₃)».

Το Αλοξί χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω του ενός μήνα για να βοηθήσει να σταματήσει το αίσθημα αδιαθεσίας ή η αδιαθεσία (ναυτία και έμετος) όταν χορηγείται θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται χημειοθεραπεία.

Λειτουργεί αναστέλλοντας τη δράση μιας χημικής ουσίας που ονομάζεται σεροτονίνη, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδιάθετοι ή να σας προκαλεί έμετο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Αλοξί

Μην πάρετε το Αλοξί σε περίπτωση:

- αλλεργίας στην παλονοσετρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Δεν θα σας χορηγηθεί Αλοξί εάν ισχύει για σας οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Αλοξί εάν:

- έχετε αποφραγμένο έντερο ή είχατε επαναλαμβανόμενη δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
 - έχετε καρδιακά προβλήματα ή ιστορικό καρδιακών προβλημάτων στην οικογένειά σας, όπως μεταβολές του καρδιακού παλμού («επιμήκυνση του διαστήματος QT»).
- έχετε μια διαταραχή του ισοζυγίου ορισμένων μετάλλων στο αίμα σας, η οποία δεν έχει διορθωθεί, όπως του καλίου και του μαγνησίου.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Αλοξί.

Άλλα φάρμακα και Aloxι

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τους εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα:

Φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος, συμπεριλαμβανομένων:

- φαρμάκων που ονομάζονται SSRIs («επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης»), όπως η φλουοξετίνη, η παροξετίνη, η σερτραλίνη, η φλουβοξαμίνη, η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη
- φαρμάκων που ονομάζονται SNRIs («αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης»), όπως η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη (μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση συνδρόμου σεροτονίνης και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή).

Φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τον καρδιακό παλμό σας

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό παλμό σας – ο λόγος γι' αυτό είναι ότι τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόβλημα με τον καρδιακό παλμό αν ληφθούν μαζί με το Aloxι. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για καρδιακά προβλήματα, όπως αμιοδαρόνη, νικαρδιτίνη, κινιδίνη
- φάρμακα για λοιμώξεις, όπως μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη
- φάρμακα για σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας, όπως αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη
- ένα φάρμακο για το αίσθημα αδιαθεσίας ή την αδιαθεσία (ναυτία και έμετος) που ονομάζεται δομπεριδόνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Aloxι – ο λόγος γι' αυτό είναι ότι τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόβλημα με τον καρδιακό παλμό αν ληφθούν μαζί με το Aloxι.

Κόση

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ο γιατρός σας δεν θα σας δώσει το Aloxι εκτός και αν είναι σαφώς απαραίτητο. Ο λόγος γι' αυτό είναι το γεγονός ότι δεν γνωρίζουμε αν το Aloxι μπορεί να βλάψει το βρέφος.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Aloxι ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ίσως αισθανθείτε ζάλη ή κόπωση αφού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε και μη χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές.

Το Aloxι περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή, ουσιαστικά «δεν περιέχει νάτριο».

3. Πώς σας χορηγείται το Aloxι

Το Aloxι συνήθως χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο.

- Το φάρμακο θα σας χορηγηθεί 30 λεπτά περίπου πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Ενήλικες

- Η συνιστώμενη δόση του Aloxι είναι 250 μικρογραμμάρια.
- Χορηγείται ως ένεση εντός μίας φλέβας.

Παιδιά και νεαρά άτομα (ηλικίας 1 μήνα έως 17 ετών)

- Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση, ανάλογα με το σωματικό βάρος.
- Η μέγιστη δόση είναι 1.500 μικρογραμμάρια.
- Το Aloxi θα χορηγείται σταγόνα-σταγόνα (με αργή έγχυση εντός μίας φλέβας).

Δεν συνιστάται να σας χορηγηθεί Aloxi τις ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία, εκτός εάν πρόκειται να υποβληθείτε και σε άλλο κύκλο χημειοθεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αλλεργική αντίδραση - τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα των χειλέων, του προσώπου, της γλώσσας ή του λάρυγγα, δυσκολία στην αναπνοή ή λιποθυμία, οζώδες εξάνθημα που προκαλεί φαγούρα (κνίδωση). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σπάνια: μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10.000 άτομα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενήλικες

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης,
- δυσκοιλιότητα, διάρροια.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- αλλαγή στο χρώμα των φλεβών και διεύρυνση των φλεβών
- πιο έντονο αίσθημα χαράς από ό,τι συνήθως ή αίσθημα άγχους
- αίσθημα υπνηλίας ή δυσκολία στον ύπνο
- μείωση ή απώλεια της ορέξεως
- αδυναμία, αίσθημα κόπωσης, πυρετός ή συμπτώματα παρόμοια με της γρίπης
- μούδιασμα, αίσθηση καύσου, μυρμηκίασης του δέρματος
- δερματικό εξάνθημα με κνησμό
- μείωση της όρασης ή ερεθισμός των ματιών
- νόσος από μετακινήσεις
- εμβοές στα αυτιά
- λόξυγγας, αέρια (μετεωρισμός), ξηροστομία ή δυσπεψία
- κοιλιακός (στομαχικός) πόνος
- δυσκολία στην ενούρηση
- πόνος στις αρθρώσεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στις εξετάσεις: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός ή έλλειψη ροής αίματος στην καρδιά
- μη φυσιολογικά υψηλά ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα

- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα ή σακχάρου στα ούρα
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- υψηλά επίπεδα της χρωστικής ουσίας χολερυθρίνης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων
- ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφήματος (« επιμήκυνση διαστήματος QT»).

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα

- αίσθηση καύσου, πόνος ή κοκκίνισμα στο σημείο της ένεσης.

Παιδιά και νεαρά άτομα:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- κεφαλαλγία

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- ζάλη
- σπασμωδικές κινήσεις σώματος
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- βήχας ή δύσπνοια
- ρινορραγία
- κνησμώδες δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση
- πυρετός
- πόνος στη θέση έγχυσης

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Aloxi

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο χάρτινο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.
- Μίας χρήσης μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aloxi

- Η δραστική ουσία είναι η παλονοσετρόνη (ως υδροχλωρική). Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη, το δισόξινο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέος, το κιτρικό νάτριο, το μονοένυδρο κιτρικό οξύ, το ενέσιμο ύδωρ, το υδροξείδιο του νατρίου και το υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Aloxi και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το ενέσιμο διάλυμα Aloxi είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα και διατίθεται σε συσκευασία ενός φιαλιδίου από γυαλί Τύπου I, με πώμα από σιλικονοποιημένο ελαστικό χλωροβουτυλίου και καπάκι αλουμινίου το οποίο περιέχει 5 ml διαλύματος. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία δόση.

Διαθέσιμο σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου που περιέχουν 5 ml διαλύματος.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Aloxi 500 μικρογραμμάρια μαλακά καψάκια Παλονοσετρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aloxi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aloxi
3. Πώς να πάρετε το Aloxi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Aloxi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aloxi και ποια είναι η χρήση του

Το Aloxi περιέχει τη δραστική ουσία παλονοσετρόνη. Αυτή ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5HT₃)».

Το Aloxi χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να βοηθήσει να σταματήσει το αίσθημα αδιαθεσίας ή η αδιαθεσία (ναυτία και έμετος) όταν χορηγείται θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται χημειοθεραπεία.

Λειτουργεί αναστέλλοντας τη δράση μιας χημικής ουσίας που ονομάζεται σεροτονίνη, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδιάθετοι ή να σας προκαλεί έμετο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aloxi

Μην πάρετε το Aloxi σε περίπτωση:

- αλλεργίας στην παλονοσετρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Aloxi εάν ισχύει για σας οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Aloxi εάν:

- έχετε αποφραγμένο έντερο ή είχατε επαναλαμβανόμενη δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
- έχετε καρδιακά προβλήματα ή ιστορικό καρδιακών προβλημάτων στην οικογένειά σας, όπως για παράδειγμα μεταβολές του καρδιακού παλμού («επιμήκυνση του διαστήματος QT»).
- έχετε μια διαταραχή του ισοζυγίου ορισμένων μετάλλων στο αίμα σας, η οποία δεν έχει διορθωθεί, όπως του καλίου και του μαγνησίου.

Παιδιά

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά.

Άλλα φάρμακα και Αλοξί

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τους εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα:

Φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος, συμπεριλαμβανομένων:

- φαρμάκων που ονομάζονται SSRIs («επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης»), όπως η φλουοξετίνη, η παροξετίνη, η σερτραλίνη, η φλουβοξαμίνη, η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη
- φαρμάκων που ονομάζονται SNRIs («αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης»), όπως η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη (μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση συνδρόμου σεροτονίνης και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Αλοξί.

Φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τον καρδιακό παλμό σας

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό παλμό σας – ο λόγος γι' αυτό είναι ότι τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόβλημα με τον καρδιακό παλμό αν ληφθούν μαζί με το Αλοξί. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για καρδιακά προβλήματα, όπως αμιοδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη
- φάρμακα για λοιμώξεις, όπως μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη
- φάρμακα για σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας, όπως αλοπεριδόλη, γλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη
- ένα φάρμακο για το αίσθημα αδιαθεσίας ή την αδιαθεσία (ναυτία και έμετος) που ονομάζεται δομπεριδόνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Αλοξί – ο λόγος γι' αυτό είναι ότι τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόβλημα με τον καρδιακό παλμό αν ληφθούν μαζί με το Αλοξί.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ο γιατρός σας δεν θα χρησιμοποιήσει Αλοξί εκτός και αν είναι σαφώς απαραίτητο. Ο λόγος γι' αυτό είναι το γεγονός ότι δεν γνωρίζουμε αν το Αλοξί μπορεί να βλάψει το βρέφος.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Αλοξί ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ίσως αισθανθείτε ζάλη ή κόπωση αφού πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε και μη χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές.

Το Αλοξί περιέχει σορβιτόλη και μπορεί να περιέχει ίχνη σόγιας

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7 mg σορβιτόλης (ένας τύπος σακχάρου) σε κάθε καψάκιο. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε κάποια δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Αλοξί μπορεί επίσης να περιέχει ίχνη λεκιθίνης που προέρχονται από τη σόγια. Εάν είστε αλλεργικός/ή στην αραχίδα ή στη σόγια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο. Δείτε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης. Τα σημεία αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα του στόματος, του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λάρυγγα, και μερικές φορές ή πτώση της αρτηριακής πίεσης.

3. Πώς να πάρετε το Aloxi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο (500 μικρογραμμαρίων).
- Συνήθως θα παίρνετε το καψάκιο 60 λεπτά περίπου πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σας.
- Μπορείτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς το φαγητό.

Δεν συνιστάται να πάρετε Aloxi τις ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία, εκτός εάν πρόκειται να υποβληθείτε και σε άλλο κύκλο χημειοθεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aloxi από την κανονική

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από την κανονική ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aloxi

Είναι απίθανο να ξεχάσετε να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ωστόσο, εάν νομίζετε ότι έχετε ξεχάσει να πάρετε τη δόση σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Aloxi

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να μην πάρετε το Aloxi (ή κάποια παρόμοια φάρμακα), η χημειοθεραπεία σας μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδιάθετοι ή να σας προκαλέσει αδιαθεσία (ναυτία και έμετος).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αλλεργική αντίδραση - τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα των χειλέων, του προσώπου, της γλώσσας ή του λάρυγγα, δυσκολία στην αναπνοή ή λιποθυμία, οζώδες εξάνθημα που προκαλεί φαγούρα (κνίδωση). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σπάνια: μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10.000 άτομα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- Δυσκολία στον ύπνο
- Δύσπνοια
- Οίδημα των ματιών
- Μη φυσιολογικές ηλεκτρικές ώσεις στην καρδιά
- Δυσκοιλιότητα
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Υψηλά επίπεδα χρωστικής χολερυθρίνης (ένας δείκτης ηπατικών προβλημάτων) στο αίμα
- Μυϊκός πόνος

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Aloxι

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο χάρτινο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aloxι

- Η δραστική ουσία είναι η παλονοσετρόνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι: γλυκερίνη μονοκαπρυλοκαπροϊκή (τύπου I), πολυγλυκερίδιο ελαϊκού οξέος, γλυκερίνη, απεσταγμένο νερό, βουτυλοϋδροξυανισόλη, ζελατίνη, σορβιτόλη, διοξείδιο του τιτανίου.

Εμφάνιση του Aloxι και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Aloxι 500 μικρογραμμάτων είναι χρώματος ανοιχτού μπλε, αδιαφανή, στρογγυλά προς οβάλ, χωρίς σήμανση και περιέχουν ένα διαυγές κιτρινωπό διάλυμα. Κυκλοφορούν σε συσκευασίες blister από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) που περιέχουν ένα ή πέντε καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>