

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aloxi 250 mikrogrammi süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Lahuse iga 5 ml vial sisaldab 250 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aloxi on näidustatud täiskasvanutel:

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral
- iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

Aloxi on näidustatud 1 kuu vanustel ja vanematel lastel:

- ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tugevalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral ning iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aloxit võib kasutada ainult enne keemiaravi manustamist. Ravimit peab manustama tervishoiutöötaja asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud

250 mikrogrammi palonosetrooni manustatakse ühe intravenoosse boolusena ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist. Aloxit tuleb süstida 30 sekundi vältel.

Aloxi iivelduse- ja oksendamisevastast efektiivsust tugevalt oksendamist tekitava keemiaravi ajal võib suurendada kortikosteroidi täiendav manustamine enne keemiaravi.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Lapsed

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat)

20 mikrogrammi/kg (maksimaalne üldannus ei tohi ületada 1500 mikrogrammi) palonosetrooni, mis manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina alates ligikaudu 30 minutist enne keemiaravi algust.

Aloxi ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Andmed Aloxi kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ennetamiseks alla 2 aasta vanustel lastel on piiratud.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna palonosetron võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või alaägeda soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida. Seoses palonosetroni 750 mikrogrammi manustamisega on teatatud kahest rooja topistumisest tingitud kõhukinnisuse juhtumist, mis vajasis haiglaravi.

Palonosetron ei kutsunud ühegi testitud annusetaseme puhul esile QTc intervalli kliiniliselt olulist pikenemist. Tervete vabatahtlikega viidi läbi spetsiaalne põhjalik QT/QTc uuring kindlate andmete saamiseks palonosetroni toime kohta QT/QTc-le (vt lõik 5.1).

Kuid nagu teistegi 5-HT₃ antagonistide puhul, tuleb olla ettevaatlik palonosetroni kasutamisel patsientidel, kellel QT-intervall on pikenenud või võib pikeneda. Need hoiatused puudutavad patsiente, kellel on endal või perekonnas esinenud QT-intervalli pikenemist, elektrolüütide tasakaalu häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid või juhteteede häireid, ning patsiente, kes kasutavad arütmiaravimeid või muid QT-intervalli pikenemist või elektrolüütide tasakaalu häireid põhjustavaid ravimeid. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb enne 5-HT₃-antagonisti manustamist korrigeerida.

5-HT₃ antagonistide kasutamisel kas ainsa ravimina või kombineeritult teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI-d)) on esinenud serotoniinisündroomi. Patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida serotoniinisündroomi sarnaste sümptomite suhtes.

Aloxit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ega raviks keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud seoses keemiaravi järgmise manustamisega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, s.t on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palonosetrooni metaboliseerib põhiliselt isoensüüm CYP2D6, vähemal määral ka isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. *In vitro* uuringutele tuginedes võib öelda, et palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüümi kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Keemiaravi ained

Palonosetroon ei inhibeerinud kliinilistes uuringutes viie testitud keemiaraviaine (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsütarabiin, doksorubitsiin ja mitomütsiin C) kasvavastast aktiivsust.

Metoklopramiid

Kliinilises uuringus ei ilmnunud palonosetrooni ühekordse intravenoosse annuse ja suukaudse metoklopramiidi kui CYP2D6 inhibiitori tasakaalukontsentratsiooni vahel olulist farmakokineetilist koostoimet.

CYP2D6 indutseerijad ja inhibiitorid

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näidati, et palonosetrooni kliirensit ei mõjutanud oluliselt selle manustamine koos CYP2D6 indutseerijatega (deksametasoon ja rifampitsiin) ja inhibiitoritega (kaasa arvatud amiodaroon, tselekoksiib, kloorpromasiin, tsimetidiin, doksorubitsiin, fluoksetiin, haloperidool, paroksetiin, kinidiin, ranitidiin, ritonaviir, sertraliin ja terbinafiin).

Kortikosteroidid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos kortikosteroididega.

Serotoninergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d)

Pärast samaaegset kasutamist 5-HT₃ antagonistidega ja teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas SSRI-d ja SNRI-d) on esinenud serotoniinisündroomi.

Muud ravimid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos valuvaigistite, oksendamis- ja iiveldamisvastaste ainete, spasmolüütikumide ja antikolinergiliste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Palonosetrooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbitavuse kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 5.3).

Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel naistel kogemused puuduvad. Seetõttu ei tohi palonosetrooni rasedatel kasutada, kui arst ei pea seda tingimata vajalikuks.

Imetamine

Kuna palonosetrooni eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Palonosetrooni toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna palonosetroon võib põhjustada peeringlust, unisust või väsimust, tuleks patsiente autojuhtimise või masinate käsitlemise suhtes hoiatada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel annusega 250 mikrogrammi (kokku 633 patsienti) kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis vähemalt võisid olla Aloxiga seotud, olid peavalu (9%) ja kõhukinnisus (5%).

Kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi võimalikult või tõenäoliselt Aloxiga seotud kõrvaltoimeid. Need liigitati sagedasteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt esinevateks ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Müügijärgsel perioodil teatati väga harvadest ($< 1/10\ 000$) kõrvaltoimetest. Igas esinemissageduse gruppis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedased kõrvaltoimed ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Väga harvad kõrvaltoimed ^o ($< 1/10\ 000$)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, anafülaksia, anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid ja šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkaleemia, ainevahetushäired, hüpokaltseemia, hüpokaleemia, anoreksia, hüperglükeemia, isu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Ärevus, eufooria	
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus	Unisus, unetus, paresteesia, hüpersomnia, perifeerne neuropaatia	
Silma kahjustused		Silmade ärritus, amblüopia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Sõidu ajal tekkiv iiveldus, tinnitus	
Südame häired		Tahhükardia, bradükardia, ekstrasüstolid, südamelihase isheemia, siinustahhükardia, siinusrütmia, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon, veenide värvuse muutumine, veenilaienemine	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Luksumine	
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus Diarröa	Düspepsia, kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, kõhupuhitus	
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit, pruritus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia	

Organsüsteemi klass	Sagedased kõrvaltoimed ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Väga harvad kõrvaltoimed ^o ($< 1/10\ 000$)
Neerude ja kuseteede häired		Kusepeetus, glükosuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, palavik, väsimus, kuumatunne, gripitaoline haigus	Reaktsioon süstekohal*
Uuringud		Transaminaaside taseme tõus, EKG-l QT-intervalli pikenemine	

^o Müügijärgsete kogemuste põhjal.

* Hõlmab järgmisi: põletustunne, kõvenemine, ebamugavustunne ja valu.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõõdukalt või tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi korral manustati 402 patsiendile palonosetrooni ühekordne annus (3, 10 või 20 mikrogrammi/kg). Palonosetrooni kasutamisel teatati järgmistest sagedatest või aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest, millest ühtki ei esinenud sagedusega $> 1\%$.

Organsüsteemi klass	Sagedad kõrvaltoimed ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, düskineesia
Südame häired		Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, juhteteede häire, siinustahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, düspnoe, ninaverejooks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit, kihelus, nahahäire, nõgestõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, valu infusioonikohal, reaktsioon infusioonikohal, valu

Kõrvaltoimeid hinnati lastel, kellele manustati palonosetrooni kuni 4 keemiaravi tsükli jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel on kasutatud kuni 6 mg annuseid. Suurima annusega rühmas täheldatud kõrvaltoimete sagedus oli sama kui teiste annustega rühmades ning annusest sõltuvaid ilminguid ei täheldatud. Aloxiga üleannustamise korral, mis on küll ebatõenäoline, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Dialüüsi ei ole uuritud, kuid suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs Aloxiga üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiemeetikumid ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5HT₃) antagonistid. ATC-kood: A04AA05.

Palonosetron on selektiivne kõrge afiinsusega 5HT₃ retseptori antagonist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud kokku 1132 patsienti said mõõdukalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini ≤ 50 mg/m², karboplatiini, tsüklofosfamiidi ≤ 1500 mg/m² ja doksorubitsiini > 25 mg/m²; võrreldi palonosetroni 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetroniga 32 mg (poolväärtusaeg 4 tundi) või dolasetroniga 100 mg (poolväärtusaeg 7,3 tundi), mida manustati intravenoosselt 1. päeval ilma deksametasoonita.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus osalenud kokku 667 patsienti said tugevalt oksendamist põhjustavat keemiaravi, mis sisaldas tsisplatiini ≥ 60 mg/m², tsüklofosfamiidi > 1500 mg/m² ja dakarbasiini; võrreldi palonosetroni 250 mikrogrammi ja 750 mikrogrammi ondansetroniga 32 mg, mida manustati intravenoosselt 1. päeval. 67%-le patsientidest manustati profülaktiliselt enne keemiaravi deksametasooni.

Nende kesksete uuringute eesmärk ei olnud uurida palonosetroni efektiivsust hiljem algava iivelduse ja oksenduse korral. Oksendamisvastast toimet jälgiti 0–24 tunni, 24–120 tunni ja 0–120 tunni jooksul. Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringu ja tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringu tulemused on kokku võetud järgmistes tabelites.

Palonosetron ei olnud mõõdukalt ega tugevalt oksendamist põhjustava ravi korral oksendamise ägedas faasis võrreldavatest ainetest halvem.

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole tõendatud palonosetroni võrreldavat efektiivsust mitmes tsükliis, osalesid kolmes 3. faasi uuringus osalenud 875 patsienti ka neile järgnenud avatud ohutuseuuringus ja neid raviti palonosetroniga 750 mikrogrammi veel kuni 9 keemiaravi tsükli jooksul. Kõigi tsükliite jooksul säilitati üldine ohutus.

Tabel 1: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega

	Aloxi 250 mikrogrammi (n= 189) %	Ondansetron 32 milligrammi (n= 185) %	Delta %	
Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)			97,5% usaldusvahemik^b	
0 – 24 tundi	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 – 120 tundi	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 – 120 tundi	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)			p-väärtus^c	
0 – 24 tundi	76,2	65,4	10,8	mitteoluline
24 – 120 tundi	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 tundi	63,0	44,9	18,1	0,001
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)			p-väärtus^c	
0 – 24 tundi	60,3	56,8	3,5	mitteoluline
24 – 120 tundi	51,9	39,5	12,4	mitteoluline
0 – 120 tundi	45,0	36,2	8,8	mitteoluline

^a Kohort, keda kavatsesi ravida

^b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Aloxi mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

^c Hii-ruut-test. Olulisuse tase $\alpha=0,05$.

Tabel 2: Mõõdukalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes dolasetrooni kasutamisega

	Aloxi 250 mikrogrammi (n= 185)	Dolasetroon 100 milligrammi (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)	97,5% usaldusvahemik^b			
0 – 24 tundi	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 tundi	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 tundi	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)	p-väärtus^c			
0 – 24 tundi	57,1	47,6	9,5	mitteoluline
24 – 120 tundi	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 tundi	41,8	30,9	10,9	0,027
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)	p-väärtus^c			
0 – 24 tundi	48,7	41,4	7,3	mitteoluline
24 – 120 tundi	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 tundi	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohort, keda kavatsesi ravida

^b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Aloxi mittehalvemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

^c Hii-ruut-test. Olulisuse tase $\alpha=0,05$.

Tabel 3: Tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi uuringus ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa, võrreldes ondansetrooni kasutamisega

	Aloxi 250 mikrogrammi (n= 223)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)	97,5% usaldusvahemik^b			
0 – 24 tundi	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 tundi	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 tundi	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)				p-väärtus^c
0 – 24 tundi	56,5	51,6	4,9	mitteoluline
24 – 120 tundi	40,8	35,3	5,5	mitteoluline
0 – 120 tundi	37,7	29,0	8,7	mitteoluline
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)				p-väärtus^c
0 – 24 tundi	53,8	49,3	4,5	mitteoluline
24 – 120 tundi	35,4	32,1	3,3	mitteoluline
0 – 120 tundi	33,6	32,1	1,5	mitteoluline

^a Kohort, keda kavatseti ravida

^b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalemust. Aloxi mittehalemust võrreldava aine suhtes näitab alampiir üle -15%.

^c Hii-ruut-test. Olulisuse tase $\alpha=0,05$.

Palonosetrooni toime vererõhule, südame löögisagedusele ja EKG parameetritele, kaasa arvatud QTc, olid keemiaravi põhjustatud iivelduse ja oksendamise kliinilistes uuringutes võrreldavad ondansetrooni ja dolasetrooni toimega. Mittekliinilistes uuringutes on palonosetroonil võime blokeerida ventrikulaarse de- ja repolarisatsiooni puhul ionikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Palonosetrooni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmadega, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) uuringus täiskasvanud meeste ja naistega. Eesmärk oli hinnata ühekordsetes i.v. annustes 0,25, 0,75 või 2,25 mg manustatud palonosetrooni toimet EKG-le 221 tervel uuringus osalejal. Uuring ei näidanud toimet QT/QTc-intervalli ega muu EKG-intervalli kestusele annustel kuni 2,25 mg. Kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisagedusele, atrioventrikulaarsele (AV) ülejuhtele ja südame repolarisatsioonile ei esinenud.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 3 µg/kg ja 10 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 72 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (12 patsienti), 2 kuni 11 aastat (31 patsienti) ja 12 kuni 17 aastat (29 patsienti), kellele manustati tugevalt või mõõdukalt oksendust esile kutsuvat keemiaravi. Ohutusprobleeme kummagi annusetaseme puhul ei tõstatatud. Esmane efektiivsusnäitaja oli täieliku ravivastusega (CR, määratletud oksendamishetkede puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajana) patsientide arv esimese 24 tunni jooksul alates keemiaravi manustamise alustamisest. Efektiivsus palonosetrooni 10 µg/kg manustamise järel võrreldes palonosetrooniga 3 µg/kg oli vastavalt 54,1% ja 37,1%.

Aloxi efektiivsust keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks vähiga lapselapsidel tõestati teises mittehalemuse keskses uuringus, milles võrreldi palonosetrooni ühekordse intravenoosse infusiooni kasutamist i.v. ondansetrooni raviskeemiga. Palonosetrooniga 10 µg/kg (maksimaalselt 0,75 mg), palonosetrooniga 20 µg/kg (maksimaalselt 1,5 mg) või

ondansetrooniga (3 x 0,15 mg/kg, maksimaalne koguanus 32 mg) raviti 30 minutit enne emetogeense keemiaravi alustamist 1. tsüklis kokku 493 last vanuses 64 päeva kuni 16,9 aastat, kes said mõõdukalt (69,2%) või tugevalt (30,8%) emetogeenset keemiaravi. Kõikides ravirühmades kokku oli enamik patsiente (78,5%) varem keemiaravi saanud. Manustatud emetogeensed keemiaravid sisaldasid doksorubiini, tsüklofosfamiidi (< 1500 mg/m²), ifosfamiidi, tsisplatiini, daktinomüsiini, karboplatiini ja daunorubiini. 55% patsientidest said koos keemiaraviga adjuvantravina kortikosteroide, sealhulgas deksametasooni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus ägedas faasis keemiaravi esimeses tsüklis, mida määratleti oksendamise ja öökimise puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajana esimese 24 tunni jooksul pärast keemiaravi algust. Efektiivsus põhines intravenoosse palonosetrooni mittehalmemuse tõestamisel võrreldes intravenoosse ondansetrooniga. Mittehalmemuse kriteeriumid olid täidetud, kui intravenoosse palonosetrooni ja intravenoosse ondansetrooni kasutamisel esinenud täielike ravivastuste sageduste vahe 97,5% usaldusintervalli alumine piir oli suurem kui -15%. Palonosetrooni 10 µg/kg, 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmades oli täieliku ravivastusega (CR_{0-24h}) patsientide osakaal 54,2%, 59,4% ja 58,6%. Kuna palonosetrooni 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmade CR_{0-24h} vahe 97,5% usaldusintervall (kihiga kohandatud Manteli-Haenzeli test) oli [-11,7%, 12,4%], tõestati 20 µg/kg palonosetrooni annuse mittehalmemust ondansetroonist.

Kuigi see uuring tõestas, et lapsed vajavad keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks suuremat palonosetrooni annust kui täiskasvanud, vastab nende ohutusprofiil täiskasvanutel kindlaksmääratud profiilile (vt lõik 4.8). Farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Lastega viidi läbi kaks uuringut. Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 1 µg/kg ja 3 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 150 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (7 patsienti), 2 kuni 11 aastat (96 patsienti) ja 12 kuni 16 aastat (47 patsienti), kellele tehti plaaniline operatsioon. Ohutusprobleeme kummaski ravirühmas ei tõstatatud. Oksendamiseta patsientide osakaal 0–72 tunni vältel pärast operatsiooni oli pärast 1 µg/kg või 3 µg/kg palonosetrooni manustamist sarnane (88% vs 84%).

Teine uuring lastega oli mitmekeskuseline topeltpime, topeltimiteeritud, randomiseeritud, paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühmaga üheannuseline mittehalmemuse uuring, milles võrreldi i.v. palonosetrooni (1 µg/kg, max 0,075 mg) i.v. ondansetrooniga. Osales kokku 670 kirurgilist lapsipatsienti vanuses 30 päeva kuni 16,9 aastat. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, täielik ravivastus (*complete response*, CR: oksendamine ja öökimine puudusid ja oksendamisvastast päästvat ravimit ei kasutatud) esimese 24 tunni jooksul pärast operatsiooni, saavutati 78,2% patsientidest palonosetrooni rühmas ja 82,7%-l ondansetrooni rühmas. Võttes arvesse eelnevalt kehtestatud mittehalmemusvaru -10%, oli esmase tulemusnäitaja, täielike ravivastuste (CR) vahe, kihiga kohandatud Manteli-Haenzeli statistiline mittehalmemuse usaldusintervall [-10,5, 1,7%], seega mittehalmemust ei tõestatud. Kummaski ravirühmas uusi ohutusprobleeme ei tõstatatud.

Teavet kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Intravenoosse manustamise järgsele plasma kontsentratsioonide algsele langusele järgneb aeglane elimineerumine kehast keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Keskmise maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-∞}) on tervetel isikutel ja vähihaigetel üldiselt annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 0,3–90 µg/kg.

Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas üle päeva 3 annusena 11 munandivähiga patsiendile suurenes plasmakontsentratsioon keskmiselt (± standardhälve) 1. päevast 5. päevani 42 ± 34%. Pärast palonosetrooni 0,25 mg intravenooset manustamist üks kord päevas 3

päeva jooksul 12 tervele uuringus osalejale suurenes palonosetrooni plasmakontsentratsioon 1. päevast 3. päevani $110 \pm 45\%$.

Farmakokineetilise modelleerimise tulemusena oli palonosetrooni 0,25 mg intravenoosel manustamisel üks kord päevas 3 järjestikusel päeval üldine ekspositsioon ($AUC_{0-\infty}$) samasugune kui ühekordse intravenoosse annuse 0,75 mg puhul, kuigi ühekordse annuse 0,75 mg C_{max} oli suurem.

Jaotumine

Soovituslikus annuses palonosetroon jaotub kehas laialdaselt jaotusruumalaga ligikaudu 6,9 – 7,9 l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroonist seondub plasma proteiinidega.

Biotransformatsioon

Palonosetroonil on kaks elimineerumisteed – ligikaudu 40% elimineerub neerude kaudu ja ligikaudu 50% metaboliseerub kaheks primaarseks metaboliidiks, millel on vähem kui 1% palonosetrooni 5HT₃ retseptori antagonisti toimest. *In vitro* metabolismiuuringud on näidanud, et palonosetrooni metabolismis osalevad CYP2D6 ja vähemal määral isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. CYP2D6 substraatide halbade ja ulatuslike metaboliseerijate kliinilise farmakokineetika parameetrid ei ole aga oluliselt erinevad. Palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset annust 10 mikrogrammi/kg [¹⁴C]-palonosetrooni väljus ligikaudu 80% annusest 144 tunni jooksul uriiniga, kusjuures palonosetroon kui toimeaine muutumatul kujul moodustas ligikaudu 40% manustatud annusest. Pärast ühekordse intravenoosse booluse manustamist tervetele isikutele oli palonosetrooni kliirens kogu kehas 173 ± 73 ml/min ja neerukliirens 53 ± 29 ml/min. Madala kogu keha kliirensi ja suure jaotusruumala tõttu oli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 40 tundi. Kümnel protsendil patsientidest on eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg üle 100 tunni.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Eakad

Vanus palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Sugu

Sugu palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Soost tulenevalt ei ole vaja annust korrigeerida.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed ühekordses annuses i.v. Aloxi kasutamise kohta saadi vähiga lapspatsientide alarühmast (n = 280), kellele manustati 10 µg/kg või 20 µg/kg. Annuse suurendamisel tasemelt 10 µg/kg tasemeni 20 µg/kg täheldati keskmise AUC annusega proportsionaalset suurenemist. Pärast Aloxi ühekordset intravenooset infusiooni 20 µg/kg olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_T) pärast 15-minutilise infusiooni lõppu kõikides vanuserühmades suuresti varieeruvad ja kaldusid olema patsientidel vanuses < 6 aastat väiksemad kui vanematel lapspatsientidel. Mediaanne poolväärtusaeg oli vanuserühmades üldiselt 29,5 tundi ja oli vanuserühmiti varieeruv vahemikus ligikaudu 20 kuni 30 tundi pärast 20 µg/kg manustamist.

Kogu keha kliirens (l/h/kg) 12 kuni 17 aasta vanustel patsientidel sarnanes samale parameetrile täiskasvanud patsientidel. Jaotusmahus väljendatuna l/kg kohta erinevusi ei täheldatud.

Tabel 4. Farmakokineetilised parameetrid vähiga lapspatsientidel pärast Aloxi intravenooset infusiooni 20 µg /kg 15 minuti jooksul ja vähiga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati palonosetrooni 3 ja 10 µg/kg intravenoosse boolusannusena.

	Vähiga lapspatsiendid ^a				Vähiga täiskasvanud patsiendid ^b	
	< 2 a	2 kuni < 6 a	6 kuni < 12 a	12 kuni < 17 a	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} , tundi	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
Kliirens ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Jaotusmaht ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud geomeetrilise keskmisena (CV), välja arvatud t_{1/2}, millel on mediaansed väärtused.

^b Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud aritmeetrilise keskmisena (SD)

^c Lapspatsientidel on kliirens ja jaotusmaht kehakaalu suhtes kohandatud ja arvutatud 10 µg/kg ja 20 µg/kg annuserühmade kohta kokku. Täiskasvanute erinevad annusetasemed on märgitud veeru päises.

^d Vähiga lapspatsientide kohta on esitatud V_{ss} ja vähiga täiskasvanud patsientide kohta V_z.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid oluliselt ei mõjuta. Raske neerukahjustus vähendab neerukliirensit, kuid kogu keha kliirens on neil patsientidel tervete isikutega sarnane. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt palonosetrooni kogu keha kliirensit võrreldes tervete isikutega. Kuigi raske maksakahjustusega patsientidel on palonosetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem ja süsteemi keskmine kokkupuude suurem, ei ole seetõttu vaja annust vähendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonosetroon võib ainult väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsiooniosalevaid ionikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimise kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 4.6).

Palonosetron ei ole mutageenne. Palonosetroni manustamine suurtes annustes (iga annus ületas vähemalt 30-kordselt inimeste terapeutilise annuse) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete neoplasmade (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säsis) ja nahakasvajate sagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Selle aluseks olevatest mehhanismidest ei saada täiesti aru, ent kuna kasutati suuri annuseid ja kuna Aloxi on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei loeta neid leide kliiniliselt asjakohasteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

mannitool
dinaatriumedetaat
naatriumtsitraat
sidrunhappe monohüdraat
naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast viaali avamist kasutage ravimit kohe ja visake kasutamata jäänud lahus ära.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal silikoonitud klorobutüülkummist korgiga ja alumiiniumkaanega. Saadaval 1 viaaliga pakendites, mis sisaldavad 5 ml lahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb kõrvaldada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/306/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. märts 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aloxi 500 mikrogrammi pehmekapslid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 500 mikrogrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Abiaine(d):

Kapsel sisaldab 7 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Mürgistusetu helebeežid, läbipaistmatud, ümmargused kuni ovaalsed želatiinist pehmekapslid, mis on täidetud selge kollaka lahusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aloxi on näidustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks täiskasvanutel mõõdukalt oksendamist põhjustava vähivastase keemiaravi korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aloxit võib kasutada ainult enne keemiaravi manustamist.

Annustamine

Täiskasvanud

500 mikrogrammi palonosetrooni manustatakse suukaudselt ligikaudu üks tund enne keemiaravi alustamist.

Aloxi iivelduse- ja oksendamisevastast efektiivsust tugevalt oksendamist tekitava keemiaravi ajal võib suurendada kortikosteroidi täiendav manustamine enne keemiaravi.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Lapsed

Aloxi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.
Aloxit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna palonosetron võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või alaägeda soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida. Seoses palonosetroni 750 mikrogrammi manustamisega on teatatud kahest rooja topistumisest tingitud kõhukinnisuse juhtumist, mis vajasis haiglaravi.

Palonosetron ei kutsunud ühegi testitud annusetaseme puhul esile korrigeeritud QT intervalli kliiniliselt olulist pikendamist. Tervete vabatahtlikega viidi läbi spetsiaalne põhjalik QT/QTc uuring kindlate andmete saamiseks palonosetroni toime kohta QT/QTc-le (vt lõik 5.1).

Kuid nagu teistegi 5-HT₃ antagonistide puhul, tuleb olla ettevaatlik palonosetroni kasutamisel patsientidel, kellel QT-intervall on pikenenud või võib pikeneda. Need hoiatused puudutavad patsiente, kellel on endal või perekonnas esinenud QT-intervalli pikendamist, elektrolüütide tasakaalu häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid või juhteteede häireid, ning patsiente, kes kasutavad arütmiaravimeid või muid QT-intervalli pikendamist või elektrolüütide tasakaalu häireid põhjustavaid ravimeid. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb enne 5-HT₃-antagonisti manustamist korrigeerida.

5-HT₃ antagonistide kasutamisel kas ainsa ravimina või kombineeritult teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI-d)) on esinenud serotoniinisündroomi. Patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida serotoniinisündroomi sarnaste sümptomite suhtes.

Aloxit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ega raviks keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud seoses keemiaravi järgmise manustamisega.

Aloxi sisaldab sorbitooli. Harvaesineva päriliku fruktoosi talumatuse häiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Aloxi kapslid võivad sisaldada sojast valmistatud letsitiini jääke. Seega tuleb patsiente, kellel on teadaolev ülitundlikkus pähklite või soja suhtes, hoolikalt jälgida allergilise reaktsiooni nähtude suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palonosetroni metaboliseerib põhiliselt isoensüüm CYP2D6, vähemal määral ka isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. *In vitro* uuringutele tuginedes võib öelda, et palonosetron ei inhibeerigi ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüümi kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

Keemiaravi ravimid

Palonosetron ei inhibeerinud kliinilistes uuringutes viie testitud keemiaraviaine (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsütaraabiin, doksorubitsiin ja mitomütsiin C) kasvajakavastast aktiivsust.

Metoklopramiid

Kliinilises uuringus ei ilmnunud palonosetrooni ühekordse intravenoosse annuse ja suukaudse metoklopramiidi kui CYP2D6 inhibiitori tasakaalukontsentratsiooni vahel olulist farmakokineetilist koostoimet.

CYP2D6 indutseerijad ja inhibiitorid

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näidati, et palonosetrooni kliirensit ei mõjutanud oluliselt selle manustamine koos CYP2D6 indutseerijatega (deksametasoon ja rifampitsiin) ja inhibiitoritega (kaasa arvatud amiodaroon, tselekoksiib, kloorpromasiin, tsimetidiin, doksorubitsiin, fluoksetiin, haloperidool, paroksetiin, kinidiin, ranitidiin, ritonaviir, sertraliin ja terbinafiin).

Kortikosteroidid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos kortikosteroididega.

Serotoninergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d)

Pärast samaaegset kasutamist 5-HT₃ antagonistidega ja teiste serotoninergiliste ravimitega (sealhulgas SSRI-d ja SNRI-d) on esinenud serotoniinisündroomi.

Muud ravimid

Palonosetrooni on manustatud ohutult koos valuvaigistite, oksendamis- ja iiveldamisvastaste ainete, spasmolüütikumide ja antikolinergiliste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Palonosetrooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbitavuse kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 5.3). Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel naistel kogemused puuduvad, seetõttu ei tohi palonosetrooni rasedatel kasutada, kui arst ei pea seda tingimata vajalikuks.

Imetamine

Kuna palonosetrooni eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Palonosetrooni toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna palonosetroon võib põhjustada peeringlust, unisust või väsimust, tuleks patsiente autojuhtimise või masinate käsitlemise suhtes hoiatada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes annusega 500 mikrogrammi (kokku 161 patsienti) kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime, mis vähemalt võis olla Aloxiaga seotud, oli peavalu (3,7%).

Kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi võimalikult või tõenäoliselt Aloxiaga seotud kõrvaltoimeid. Need liigitati sagedasteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt esinevateks ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Organsüsteemi klass	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Psühhiaatrilised häired		Unetus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Silma kahjustused		Silmade turse
Südame häired		I astme atrioventrikulaarne blokaad, II astme atrioventrikulaarne blokaad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus, iiveldus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Uuringud		Vere bilirubiinitaseme tõus

Turustamisjärgsel perioodil esines palonosetrooni süstelahuse intravenoosel kasutamisel väga harvadel juhtudel (< 1/10 000) ülitundlikkusreaktsioone.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kliinilistes uuringutes on kasutatud kuni 6 mg annuseid. Suurima annusega rühmas täheldatud kõrvaltoimete sagedus oli sama kui teiste annustega rühmades ning annusest sõltuvaid ilminguid ei täheldatud. Aloxiga üleannustamise korral, mis on küll ebatõenäoline, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Dialüüsi ei ole uuritud, kuid suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs Aloxiga üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiemeetikumid ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5HT₃) antagonistid. ATC-kood: A04AA05.

Palonosetron on selektiivne kõrge afiinsusega 5HT₃ retseptori antagonist.

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollrühmaga kliinilises uuringus osalenud 635 patsienti said mõõdukalt oksendamist põhjustavat vähi keemiaravi. Ühekordse annusena 250 mikrogrammi, 500 mikrogrammi või 750 mikrogrammi palonosetrooni kapslite manustamist suukaudselt üks tund enne mõõdukalt oksendamist põhjustavat keemiaravi võrreldi ühekordse annusena 250 mikrogrammi Aloxi intravenoosse manustamisega 30 minutit enne keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kes said lisaks neile määratud ravile kas deksametasooni või platseebot. Enamik uuringus osalenud patsientidest olid naised (73%), europiidid (69%) ja ei olnud varem keemiaravi saanud (59%). Oksendamisvastast toimet jälgiti tundide 0–24, 24–120 ja 0–120 jooksul.

Efektiivsus põhines suukaudsete palonosetrooni annuste mittehalvemuse tõestamisel võrreldes heakskiidetud intravenoosse ravimvormiga. Mittehalvemuse kriteeriumid olid täidetud, kui suukaudse palonosetrooni annuse kasutamisel miinus heakskiidetud intravenoosse ravimvormi kasutamisel saavutatud täieliku ravivastuse määrade vahe kahepoolse 98,3% usaldusvahemiku alampiir oli suurem kui -15%. Mittehalvemuse lubatav piir oli 15%.

Nagu tabelis 1 näidatud, tõestati suukaudsete Aloxi kapslite 500 mikrogrammi mittehalvemust aktiivsest võrdlusravimist tundide 0–24 ja 0–120 kestel; tundide 24–120 kestel mittehalvemust tõestada ei saanud.

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole tõendatud palonosetrooni võrreldavat efektiivsust mitmes tsüklis, osales 217 patsienti mitmekeskses avatud ohutuseuuringus ja neid raviti palonosetrooni kapslitega 750 mikrogrammi kuni 4 keemiaravi tsükli jooksul, kokku 654 keemiaravi tsükli. Ligikaudu 74% patsientidest said ka 30 minutit enne keemiaravi ühekordse annuse suukaudset või intravenooset deksametasooni. Korduvates tsüklites kasutamisel täielikku ravivastust formaalselt ei hinnatud. Kuid oksendamistvastane toime tundide 0–24 kestel oli üldiselt järjestikuste korduvate tsüklite jooksul sarnane ja kõigi tsüklite jooksul säilitati üldine ohutus.

Tabel 1: Ravile reageerinud patsientide^a osakaal ravigrupi ja faasi kaupa

	Suukaudne Aloxi 500 mikrogrammi (n = 160)	Intravenoosne Aloxi 250 mikrogrammi (n = 162)	Delta	
	%	%	%	
Täielik reageerimine (ilma oksendamiseta ja päästva ravimita)			98,3% usaldusvahemik^b	
tunnid 0–24	76,3	70,4	5,9	[-6,5%, 18,2%]
tunnid 24–120	62,5	65,4	-2,9	[-16,3%, 10,5%]
tunnid 0–120	58,8	59,3	-0,5	[-14,2%, 13,2%]
Täielik kontroll (täielik reageerimine ja vaid kerge iiveldus)			p-väärtus^c	
tunnid 0–24	74,4	68,5	5,9	mitteoluline
tunnid 24–120	56,3	62,3	-6,0	mitteoluline
tunnid 0–120	52,5	56,2	-3,7	mitteoluline
Ilma iivelduseta (Likerti skaala)			p-väärtus^c	
tunnid 0–24	58,8	57,4	1,4	mitteoluline
tunnid 24–120	49,4	47,5	1,9	mitteoluline
tunnid 0–120	45,6	42,6	3,0	mitteoluline

^a Kohort, keda kavatseti ravida

^b Uuringu eesmärk oli näidata mittehalvemust. Suukaudse Aloxi mittehalvemust võrdlusravimi intravenoosse Aloxi suhtes näitab alampiir üle -15%.

^c Hii-ruut-test. Olulisuse tasemed on alfa 0,0167 (korrigeeritud mitme võrdluse suhtes).

Mittekliinilistes uuringutes on palonosetroonil võime blokeerida ventrikulaarse de- ja repolarisatsiooni puhulioonikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Palonosetrooni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmadega, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) uuringus täiskasvanud meeste ja naistega. Eesmärk oli hinnata ühekordsetes i.v. annustes 0,25, 0,75 või 2,25 mg manustatud palonosetrooni toimet EKG-le 221 tervel uuringus osalejal. Uuring ei näidanud toimet QT/QTc-intervalli ega muu EKG-intervalli kestusele annustel kuni 2,25 mg. Kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisagedusele, atrioventrikulaarsele (AV) ülejuhtele ja südame repolarisatsioonile ei esinenud.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 3 µg/kg ja 10 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 72 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (12 patsienti), 2 kuni 11 aastat (31 patsienti) ja 12 kuni 17 aastat (29 patsienti), kellele manustati tugevalt või mõõdukalt oksendust esile kutsuvat keemiaravi. Ohutusprobleeme kummagi annusetaseme puhul ei tõstatatud. Esmane efektiivsusnäitaja oli täieliku ravivastusega (CR, määratletud oksendamisjuhtude puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajana) patsientide arv

esimese 24 tunni jooksul alates keemiaravi manustamise alustamisest. Efektiivsus palonosetrooni 10 µg/kg manustamise järel võrreldes palonosetrooniga 3 µg/kg oli vastavalt 54,1% ja 37,1%.

Aloxi efektiivsust keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks vähiga lapspatientidel tõestati teises mittehalvemuse keskses uuringus, milles võrreldi palonosetrooni ühekordse intravenoosse infusiooni kasutamist i.v. ondansetrooni raviskeemiga. Palonosetrooniga 10 µg/kg (maksimaalselt 0,75 mg), palonosetrooniga 20 µg/kg (maksimaalselt 1,5 mg) või ondansetrooniga (3 x 0,15 mg/kg, maksimaalne koguanus 32 mg) raviti 30 minutit enne emetogeense keemiaravi alustamist 1. tsüklis kokku 493 last vanuses 64 päeva kuni 16,9 aastat, kes said mõõdukalt (69,2%) või tugevalt (30,8%) emetogeenset keemiaravi. Kõikides ravirühmades kokku oli enamik patsiente (78,5%) varem keemiaravi saanud. Manustatud emetogeensed keemiaravid sisaldasid doksorubiitsiini, tsüklofosfamiidi (< 1500 mg/m²), ifosfamiidi, tsisplatiini, daktinomütsiini, karboplatiini ja daunorubiitsiini. 55% patsientidest said koos keemiaraviga adjuvantravina kortikosteroide, sealhulgas deksametasooni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus ägedas faasis keemiaravi esimeses tsüklis, mida määratleti oksendamise ja öökimise puudumisena ja päästva ravimi mittekasutamisenäitajena esimese 24 tunni jooksul pärast keemiaravi algust. Efektiivsus põhines intravenoosse palonosetrooni mittehalvemuse tõestamisel võrreldes intravenoosse ondansetrooniga. Mittehalvemuse kriteeriumid olid täidetud, kui intravenoosse palonosetrooni ja intravenoosse ondansetrooni kasutamisel esinenud täielike ravivastuste sageduste vahe 97,5% usaldusintervalli alumine piir oli suurem kui -15%. Palonosetrooni 10 µg/kg, 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmades oli täieliku ravivastusega (CR_{0-24h}) patsientide osakaal 54,2%, 59,4% ja 58,6%. Kuna palonosetrooni 20 µg/kg ja ondansetrooni rühmade CR_{0-24h} vahe 97,5% usaldusintervall (kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli test) oli [-11,7%, 12,4%], tõestati 20 µg/kg palonosetrooni annuse mittehalvemust ondansetroonist.

Kuigi see uuring tõestas, et lapsed vajavad keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks suuremat palonosetrooni annust kui täiskasvanud, vastab nende ohutusprofiil täiskasvanutel kindlaksmääratud profiilile (vt lõik 4.8). Farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamine:

Lastega viidi läbi kaks uuringut. Palonosetrooni ohutust ja efektiivsust intravenoosel kasutamisel üksikannustes 1 µg/kg ja 3 µg/kg uuriti esimeses kliinilises uuringus, milles osales 150 patsienti järgmistest vanuserühmadest: > 28 päeva kuni 23 kuud (7 patsienti), 2 kuni 11 aastat (96 patsienti) ja 12 kuni 16 aastat (47 patsienti), kellele tehti plaaniline operatsioon. Ohutusprobleeme kummaski ravirühmas ei tõstatatud. Oksendamiseta patsientide osakaal 0–72 tunni vältel pärast operatsiooni oli pärast 1 µg/kg või 3 µg/kg palonosetrooni manustamist sarnane (88% vs 84%).

Teine uuring lastega oli mitmekeskuseline topeltpime, topeltimiteeritud, randomiseeritud, paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühmaga üheannuseline mittehalvemuse uuring, milles võrreldi i.v. palonosetrooni (1 µg/kg, max 0,075 mg) i.v. ondansetrooniga. Osales kokku 670 kirurgilist lapspatienti vanuses 30 päeva kuni 16,9 aastat. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, täielik ravivastus (*complete response*, CR: oksendamine ja öökimine puudusid ja oksendamisvastast päästvat ravimit ei kasutatud) esimese 24 tunni jooksul pärast operatsiooni, saavutati 78,2% patsientidest palonosetrooni rühmas ja 82,7%-l ondansetrooni rühmas. Võttes arvesse eelnevalt kehtestatud mittehalvemusvaru -10%, oli esmase tulemusnäitaja, täielike ravivastuste (CR) vahe, kihiga kohandatud Manteli-Haenszeli statistiline mittehalvemuse usaldusintervall [-10,5, 1,7%], seega mittehalvemust ei tõestatud. Kummaski ravirühmas uusi ohutusprobleeme ei tõstatatud.

Teavet kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub palonosetroon hästi, selle absoluutne biosaadavus ulatub 97%-ni. Pärast ühekordseid suukaudseid annuseid puhverdatud lahust kasutades olid palonosetrooni

maksimaalsed keskmised kontsentratsioonid (C_{\max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) tervetel uuringus osalejatel annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 3,0–80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

36 tervel mees- ja naissoost uuringus osalejal, kellele manustati ühekordse suukaudse annusena palonosetrooni kapsleid 500 mikrogrammi, olid palonosetrooni maksimaalne kontsentratsioon (C_{\max}) $0,81 \pm 0,17 \text{ ng/ml}$ (keskmine \pm standardhälve) ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kulunud aeg (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ tundi. Naissoost uuringus osalejatel ($n = 18$) oli keskmine AUC 35% kõrgem ja keskmine C_{\max} 26% kõrgem kui meessoost uuringus osalejatel ($n = 18$).

12 vähipatsiendil, kellele manustati üks tund enne keemiaravi ühekordse suukaudse annusena palonosetrooni kapsleid 500 mikrogrammi, oli C_{\max} $0,93 \pm 0,34 \text{ ng/ml}$ ja T_{\max} oli $5,1 \pm 5,9$ tundi. AUC oli vähipatsientidel 30% suurem kui tervetel uuringus osalejatel.

Suure rasvasisaldusega söögikord suukaudse palonosetrooni C_{\max} -i ega AUC-i ei mõjutanud. Seega võib Aloxi kapsleid võtta söögikordadest sõltumatult.

Jaotumine

Soovituslikus annuses palonosetroon jaotub kehas laialdaselt jaotusruumalaga ligikaudu 6,9 – 7,9 l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroonist seondub plasma proteiinidega.

Biotransformatsioon

Palonosetroonil on kaks elimineerumisteed – ligikaudu 40% elimineerub neerude kaudu ja ligikaudu 50% metaboliseerub kaheks primaarseks metaboliidiks, mille aktiivsus 5HT₃-retseptori antagonistina on nõrgem kui 1% palonosetrooni omast. *In vitro* metabolismiuuringud on näidanud, et palonosetrooni metabolismis osalevad CYP2D6 ja vähemal määral isoensüümid CYP3A4 ja CYP1A2. CYP2D6 substraatide halbade ja ulatuslike metaboliseerijate kliinilise farmakokineetika parameetrid ei ole aga oluliselt erinevad. Palonosetroon ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

Eritumine

Pärast ühekordse suukaudse annuse 750 mikrogrammi [¹⁴C]-palonosetrooni manustamist kuuete tervele uuringus osalejale väljus 85–93% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 5–8% väljus roojaga. Uriiniga muutumatu kujul eritunud palonosetroon moodustas ligikaudu 40% manustatud annusest. Tervetel uuringus osalejatel, kellele manustati palonosetrooni kapsleid 500 mikrogrammi, oli palonosetrooni lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 37 ± 12 tundi (keskmine \pm standardhälve), vähipatsientidel oli $t_{1/2}$ 48 ± 19 tundi. Pärast palonosetrooni ühekordse intravenoosse annuse ligikaudu 0,75 mg manustamist tervetele uuringus osalejatele oli palonosetrooni kliirens kogu kehas $160 \pm 35 \text{ ml/h/kg}$ (keskmine \pm standardhälve) ja neerukliirens $66,5 \pm 18,2 \text{ ml/h/kg}$.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Eakad

Vanus palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Sugu

Sugu palonosetrooni farmakokineetikat ei mõjuta. Soost tulenevalt ei ole vaja annust korrigeerida.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed ühekordses annuses i.v. Aloxi kasutamise kohta saadi vähiga lapspatsientide alarühmast ($n = 280$), kellele manustati 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ või 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Annuse suurendamisel tasemelt 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tasemeni 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ täheldati keskmise AUC annusega proportsionaalset suurenemist. Pärast Aloxi ühekordset intravenoosset infusiooni 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_T) pärast 15-minutilise infusiooni lõppu kõikides vanuserühmades suuresti varieeruvad ja kaldusid olema patsientidel vanuses < 6 aastat väiksemad kui vanematel lapspatsientidel. Mediaanne poolväärtusaeg oli vanuserühmades üldiselt 29,5 tundi ja oli vanuserühmiti varieeruv vahemikus ligikaudu 20 kuni 30 tundi pärast 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ manustamist.

Kogu keha kliirens (l/h/kg) 12 kuni 17 aasta vanustel patsientidel sarnanes samale parameetritele täiskasvanud patsientidel. Jaotusmahus väljendatuna l/kg kohta erinevusi ei täheldatud.

Tabel 2. Farmakokineetilised parameetrid vähiga lapsed patsientidel pärast Aloxi intravenooset infusiooni 20 µg/kg 15 minuti jooksul ja vähiga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati palonosetrooni 3 ja 10 µg/kg intravenoosse boolusannusena.

	Vähiga lapsed patsiendid ^a				Vähiga täiskasvanud patsiendid ^b	
	< 2 a	2 kuni < 6 a	6 kuni < 12 a	12 kuni < 17 a	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} , tundi	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
Kliirens ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Jaotusmaht ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud geomeetrilise keskmisena (CV), välja arvatud t_{1/2}, millel on mediaansed väärtused.

^b Farmakokineetilised parameetrid on väljendatud aritmeetrilise keskmisena (SD)

^c Lapsed patsientidel on kliirens ja jaotusmaht kehakaalu suhtes kohandatud ja arvatud 10 µg/kg ja 20 µg/kg annuserühmade kohta kokku. Täiskasvanute erinevad annusetasemed on märgitud veeru päises.

^d Vähiga lapsed patsientide kohta on esitatud V_{ss} ja vähiga täiskasvanud patsientide kohta V_z.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid oluliselt ei mõjuta. Raske neerukahjustus vähendab neerukliirensit, kuid kogu keha kliirens on neil patsientidel tervete isikutega sarnane. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Hemodialüüsi saavate patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt palonosetrooni kogu keha kliirensit võrreldes tervete isikutega. Kuigi raske maksakahjustusega patsientidel on palonosetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem ja süsteemi keskmine kokkupuude suurem, ei ole seetõttu vaja annust vähendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonosetroon võib ainult väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsiooniosalevaidioonikanaleid ja pikendada aktsioonipotentsiaali kestust.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimise kohta on saadud loomkatsetest piiratud andmeid (vt lõik 4.6).

Palonosetron ei ole mutageenne. Palonosetroni manustamine suurtes annustes (iga annus ületas vähemalt 15-kordselt inimeste terapeutilise annuse) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete neoplasmade (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säsis) ja nahakasvajate sagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Selle aluseks olevatest mehhanismidest ei saada täiesti aru, ent kuna kasutati suuri annuseid ja kuna Aloxi on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei loeta neid leide kliiniliselt asjakohasteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

glütserool-monokaprüülkaproaat (I tüüp)
polüglütseroololeaat
glütserool
puhastatud vesi
butüülhüdrosüanisool

Kapsli kest:

želatiin
sorbitool
glütserool
titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid/ alumiinium/PVC-blister sisaldab ühe või viis pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. märts 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Aloxi süstelahus: Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Aloxi pehmekapslid: retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aloxi 250 mikrogrammi süstelahus
Palonosetron (vesinikkloriidina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).
Lahuse iga 5 ml vial sisaldab 250 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumtsitraati, sidrunhappe monohüdraati, süstevett, naatriumhüdroksiidi ja vesinikkloriidhapet.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 x 5 ml vial

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/306/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Aloxi 250 mikrogrammi süstelahus
Palonosetron
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aloxi 500 mikrogrammi pehmekapslid
Palonosetron

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kapsel sisaldab 500 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka sorbitooli. Täpsemat teavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 pehmekapsel.
5 pehmekapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aloxi 500 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aloxi 500 mikrogrammi pehmekapslid
Palonosetron

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Helsinn

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aloxi 250 mikrogrammi süstelahus Palonosetron

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aloxi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aloxi saamist
3. Kuidas teile manustatakse Aloxit
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aloxit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aloxi ja milleks seda kasutatakse

Aloxi sisaldab toimeainena palonosetroni. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse serotoniini (5HT₃) antagonistideks.

Aloxit kasutatakse täiskasvanutel, noortel ja vanematel kui ühekuulistel lastel, et aidata teil vältida iiveldust ja oksendamist vähi keemiaravi saamisel.

Selle toime seisneb iiveldust või oksendamist esilekutsuva keemilise aine serotoniini toime blokeerimises.

2. Mida on vaja teada enne Aloxi saamist

Teile ei tohi Aloxit manustada:

- kui te olete palonosetroni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid, ei manustata teile Aloxit. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aloxi saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on soolesulgus või on esinenud korduvaid kõhukinnisusi;
- kui teil või teie pereliikmel on esinenud südamehäireid, näiteks muutusi südamegevuses (QT-intervalli pikenemine);
- kui teie veres on teatavate mineraalainete, näiteks kaaliumi ja magneesiumi tasakaalu häired, mida ei ole ravitud.

Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid (või te ei ole kindel), pidage enne Aloxi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Muud ravimid ja Aloxi

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eelkõige öelge neile, kui võtate järgmisi ravimeid:

Depressiooni või ärevuse ravimid

Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate depressiooni või ärevuse vastaseid ravimeid, sealhulgas:

- ravimeid, mida nimetatakse SSRI-deks (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), nagu fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam, estsitalopraam;
- ravimeid, mida nimetatakse SNRI-deks (serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid), nagu venlafaksiin, duloksetiin (võivad viia serotoniinisündroomi väljakujunemiseni ja neid tuleb kasutada ettevaatusega).

Ravimid, mis võivad mõjutada teie südametegevust

Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate ravimeid, mis võivad mõjutada teie südametegevust – sest nende kasutamisel samaaegselt Aloxiga võivad need põhjustada südametegevuse häireid.

Nende hulka kuuluvad:

- südamehäirete ravimid, nt amiodaroon, nikardipiin, kinidiin;
- infektsiooniravimid, nt moksifloksatsiin, erütromütsiin;
- tõsiste vaimsete häirete ravimid, nt haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin;
- iivelduse või oksendamise vastane ravim domperidoon.

Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid (või te ei ole kindel), pidage enne Aloxit saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega – sest need ravimid võivad põhjustada samaaegsel kasutamisel Aloxiga südametegevuse häireid.

Rasedus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, annab arst teile Aloxit vaid sel juhul, kui see on hädavajalik. See on sellepärast, et ei ole teada, kas Aloxit kasutamine raseduse ajal võib last kahjustada.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Imetamine

Ei ole teada, kas Aloxit eritub rinnapiima.

Kui imetate last, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast selle ravimi saamist võite tunda pearinglust või väsimust. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Aloxit sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile manustatakse Aloxit

Aloxit manustab teile tavaliselt arst või meditsiiniõde.

- Teile manustatakse seda ravimit ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi alustamist.

Täiskasvanud

- Aloxit soovitatav annus on 250 mikrogrammi.
- Seda manustatakse süstina veeni.

Lapsed ja noored (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat)

- Arst arvutab õige annuse olenevalt kehakaalust.
- Maksimaalne annus on 1500 mikrogrammi.

- Aloxit manustatakse aeglase tilkinfusioonina veeni.

Aloxit ei ole soovitatav kasutada keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud juhul, kui saate veel ühe keemiaravitsükli.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist tõsist kõrvaltoimet:

- allergiline reaktsioon – nähtudeks võivad olla huulte, näo, keele või kõri turse, hingamisraskus või kollaps, sügelev, kupladega lööve (nõgestõbi). See on väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st.

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist ülalloeletud tõsist kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Täiskasvanud

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- peavalu, pearinglus;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- veenide värvuse muutumine ja veenide laienemine
- tavalisest rõõmsam tunne või ärevustunne
- unisus või uinumisraskused
- isu vähenemine või isutus
- nõrkus, väsimustunne, palavik või gripilaadsed sümptomid
- tuimus, põletustunne, naha kihelus- või kipitustunne
- kihelev lööve
- nägemishäired või silmaärritus
- sõidu ajal tekkiv iiveldus
- kõrvade kumisemine
- luksumine, soolegaasid (puhitus), suukuivus või seedehäired
- kõhuvalu
- urineerimisraskused
- liigesevalu.

Öelge oma arstile, kui märkate ükskõik millist ülalloeletud kõrvaltoimet.

Uuringutes aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- kõrge või madal vererõhk
- ebanormaalne südametegevus või verevoolu vähenemine südamesse
- vere ebanormaalselt kõrge või madal kaaliumitase
- vere või uriini suhkrutaseme tõus
- vere madal kaltsiumisisaldus
- vere pigmendi bilirubiini taseme tõus
- teatavate maksaensüümide taseme tõus

EKG kõrvalekalded (QT-intervalli pikenemine)

Väga harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st

- süstekoha kipitus, valu või punetus.

Lapsed ja noored:

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- peavalu

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- pearinglus
- jõnksulised kehaliigutused
- südame rütmihäired
- köha või õhupuudus
- ninaverejooks
- kihelev nahalööve või nahapõletik
- palavik
- valu infusioonikohal.

Öelge oma arstile, kui märkate ükskõik millist ülalloeletud kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aloxit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aloxi sisaldab

- Toimeaine on palonosetron (vesinikkloriidina). Lahuse iga ml sisaldab 50 mikrogrammi palonosetroni. Lahuse iga 5 ml viaal sisaldab 250 mikrogrammi palonosetroni.
- Abiained on mannitool, dinaatriumedetaat, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat ja süstevesi, naatriumhüdrosiid ja vesinikkloriidhape.

Kuidas Aloxi välja näeb ja pakendi sisu

Aloxi süstelahus on selge värvitu lahus ning on saadaval pakendis, mis sisaldab üht I tüüpi klaasist ja silikoonitud klorobutüülkummist korgiga ja alumiiniumkaanega viaali 5 ml lahusega. Üks viaal sisaldab üht annust.

Turustatakse pakendites, milles on üks 5 ml lahust sisaldav viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Aloxi 500 mikrogrammi pehmekapslid Palonosetron

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aloxi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aloxi võtmist
3. Kuidas Aloxit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aloxit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aloxi ja milleks seda kasutatakse

Aloxi sisaldab toimeainena palonosetroni. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse serotoniini (5HT₃) antagonistideks.

Aloxit kasutatakse täiskasvanutel, et aidata teil vältida iiveldust ja oksendamist vähi keemiaravi saamisel.

Selle toime seisneb iiveldust või oksendamist esilekutsuva keemilise aine serotoniini toime blokeerimises.

2. Mida on vaja teada enne Aloxi võtmist

Ärge võtke Aloxit:

- kui te olete palonosetroni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke Aloxit, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aloxi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on soolesulgus või on esinenud korduvaid kõhukinnisusi;
- kui teil või teie pereliikmel on esinenud südamehäireid, näiteks muutusi südamegevuses (QT-intervalli pikenemine);
- kui teie veres on teatavate mineraalainete, näiteks kaaliumi ja magneesiumi tasakaalu häired, mida ei ole ravitud.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit lastele.

Muud ravimid ja Aloxi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eelkõige öelge neile, kui võtate järgmisi ravimeid:

Depressiooni või ärevuse ravimid

Öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate depressiooni või ärevuse vastaseid ravimeid, sealhulgas:

- ravimeid, mida nimetatakse SSRI-deks (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), nagu fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam, estsitalopraam;
- ravimeid, mida nimetatakse SNRI-deks (serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid), nagu venlafaksiin, duloksetiin (võivad viia serotoniinisündroomi väljakujunemiseni ning neid tuleb kasutada ettevaatusega).

Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid (või te ei ole kindel), pidage enne Aloxi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimid, mis võivad mõjutada teie südametegevust

Öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate ravimeid, mis võivad mõjutada teie südametegevust – sest nende kasutamisel samaaegselt Aloxiga võivad need põhjustada südametegevuse häireid. Nende hulka kuuluvad:

- südamehäirete ravimid, nt amiodaroon, nikardipiin, kinidiin;
- infektsiooniravimid, nt moksifloksatsiin, erütromütsiin;
- tõsiste vaimsete häirete ravimid, nt haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin;
- iivelduse või oksendamise vastane ravim domperidoon.

Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid (või te ei ole kindel), pidage enne Aloxi saamist nõu oma arsti või apteekriga – sest need ravimid võivad põhjustada samaaegsel kasutamisel Aloxiga südametegevuse häireid.

Rasedus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, kasutab arst Aloxit vaid sel juhul, kui see on hädavajalik. See on sellepärast, et ei ole teada, kas Aloxi kasutamine raseduse ajal võib last kahjustada.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ei ole teada, kas Aloxi eritub rinnapiima.

Kui imetate last, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast selle ravimi võtmist võite tunda pearinglust või väsimust. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Aloxi sisaldab sorbitooli ja võib sisaldada soja jääke

Ravim sisaldab 7 mg sorbitooli (suhkru liik) ühes kapslis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Aloxi võib sisaldada sojast valmistatud letsitiini jääke. Ärge võtke seda ravimit, kui te olete allergiline pähklite või soja suhtes. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate allergilise reaktsiooni nähte. Nendeks nähtudeks võivad olla nõgestõbi, nahalööve, sügelus, raskendatud hingamine või neelamisraskus, suu, näo, huulte, keele või kõri turse ning mõnikord vererõhu langus.

3. Kuidas Aloxit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks Aloxii kapsel (500 mikrogrammi).
- Te võtate selle kapsli tavaliselt ligikaudu 60 minutit enne keemiaravi alustamist.
- Seda ravimit võib võtta koos söögiga või ilma.

Aloxii ei ole soovitatav kasutada keemiaravile järgnevatel päevadel, välja arvatud juhul, kui saate veel ühe keemiaravitsükli.

Kui te võtate Aloxii rohkem kui ette nähtud

Kui te arvate, et võisite võtta rohkem kui ette nähtud, öelge seda kohe oma arstile.

Kui te unustate Aloxii võtta

On ebatõenäoline, et te unustate seda ravimit võtta, ent kui te siiski arvate, et olete unustanud oma annuse võtta, öelge seda kohe arstile.

Kui te lõpetate Aloxii võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata. Kui te otsustate Aloxii (või muid sarnaseid ravimeid) mitte võtta, võib keemiaravi põhjustada teil iiveldust ja/või oksendamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist tõsist kõrvaltoimet:

- allergiline reaktsioon – nähtudeks võivad olla huulte, näo, keele või kõri turse, hingamisraskus või kollaps, sügelev, kupladega lööve (nõgestõbi). See on väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st.

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist ülalloetletud tõsist kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Sage: (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peavalu.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- unehäired;
- õhupuudus;
- silmade turse;
- südame elektriliste impulsside häired;
- kõhukinnisus;
- iiveldus;
- vere pigmendi bilirubiini (maksahäirete näitaja) taseme tõus;
- lihasvalu.

Öelge oma arstile, kui märkate ükskõik millist ülalloetletud kõrvaltoimet:

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aloxit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast EXP/Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aloxi sisaldab

- Toimeaine on palonosetron. Kapsel sisaldab 500 mikrogrammi palonosetroni (vesinikkloriidina).
- Abiained on glütserool-monokaprüülkaproaat (I tüüpi), polüglütseroololeaat, glütserool, puhastatud vesi, butüülhüdrosüanisoos, želatiin, sorbitool, titaandioksiid.

Kuidas Aloxi välja näeb ja pakendi sisu

Aloxi 500 mikrogrammi pehmekapslid on määrgistusega, helebeežid, läbipaistmatud, ümmargused kuni ovaalsed pehmekapslid, mis on täidetud selge kollaka lahusega. Neid turustatakse polüamiid/alumiinium/PVC-blisrites, milles on üks või viis kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>