

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aloxi 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Jokainen 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aloxi on tarkoitettu aikuisten:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä,
- pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

Aloxi on tarkoitettu vähintään 1 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden:

- äkillisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän hyvin vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä sekä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Aloxia tulee käyttää vain ennen kemoterapiaa. Tätä lääkevalmistetta saa annostella ainoastaan hoitoalan ammattilainen asianmukaisen lääketieteellisen valvonnan alla.

Annostus

Aikuiset

250 mikrogrammaa palonosetronia annosteltuna yksittäisenä laskimonsisäisenä bolusannoksena noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon alkamista. Aloxi tulee injisoida 30 sekunnin kuluessa.

Aloxin tehoa voimakkaasti emeettisen solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn yhteydessä voidaan parantaa antamalla ennen solunsalpaajahoidoa kortikosteroideja.

Iäkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)

20 mikrogrammaa palonosetronia / kg (suurin kokonaisannos ei saa ylittää 1500 mikrogrammaa) kerralla annettavana 15 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona, joka aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Aloxi-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tiedot Aloxi-valmisteiden käytöstä alle 2 vuoden ikäisten lasten pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ovat rajallisia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysihoidossa olevia, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita koskevaa tietoa ei ole saatavissa.

Antotapa

Laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksunsuolen läpikulku-aikaa, tulee ummetusta tai subakuuttia suolitukosta aiemmin sairastaneita potilaita tarkkailla annostelun jälkeen. Palonosetronin 750 mikrogramman käytön yhteydessä on raportoitu ulosteen pakkautumisen takia kaksi sairaalahoitoa vaativaa ummetustapausta.

Palonosetroni ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää QTc-ajan pidentymistä millään mitatuilla annostasoilla. Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin erityinen perusteellinen QT/QTc-tutkimus varman tiedon saamiseksi palonosetronin vaikutuksesta QT/QTc:een (ks. kohta 5.1).

Kuten muidenkin 5-HT₃-antagonistien suhteen, varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa palonosetronin käytössä potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika tai joilla se todennäköisesti tulee pidentymään. Näihin kuuluvat potilaat, joilla tai joiden suvussa on aikaisemmin ollut QT-ajan pidentymistä, epänormaaleja elektrolyyttitasoja, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiaa ja sydämen johtumishäiriöitä sekä potilaat, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka aiheuttavat QT-ajan pidentymistä tai epänormaaleja elektrolyyttitasoja. Hypokalemia ja hypomagnesemia pitää korjata ennen 5-HT₃-antagonistien antoa.

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu, kun 5-HT₃-antagonisteja on käytetty joko yksin tai yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa [mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)]. Potilaiden asianmukaista monitorointia serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Aloxia ei tule käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon kemoterapian annostelun jälkeisinä päivinä, ellei sen käyttöön liity toinen kemoterapian annostelu.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden; se on siis lähes natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n avulla ja vähäisessä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 – isoentsyymien katalysoimana. In vitro –tutkimusten mukaan palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 –isoentsyymiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Solunsalpaajalääkeaineet

Prekliinisissä tutkimuksissa palonosetroni ei inhiboinut viiden tutkitun solunsalpaajan antituumoriaktiiviteettia (sisplatiini, siklofosfamidi, sytarabiini, doksorubisiini ja mitomysiini C).

Metoklopramidi

Kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu mitään merkitsevää farmakokineettistä yhteisvaikutusta palonosetronin laskimonsisäisen kerta-annoksen ja oraalisen metoklopramidin (CYP2D6-inhibiittori) vakaan tilan –pitoisuuden välillä.

CYP2D6-indusorit ja -inhibiittorit

Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa on osoitettu, ettei palonosetronin puhdistumaan vaikuttanut merkitsevästi sen samanaikainen annostelu yhdessä CYP2D6-induktorien (deksametasoni ja rifampisiini) ja CYP2D6-inhibiittorien (mukaan lukien amiodaroni, selekoksibi, klooripromatsiini, simetidiini, doksorubisiini, fluoksetiini, haloperidoli, paroksetiini, kinidiini, ranitidiini, ritonaviiri, sertraliini tai terbinafiini) kanssa.

Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinireseptoritytymää on raportoitu 5-HT₃ -antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (ml. SSRI ja SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen.

Muut lääkevalmisteet

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti analgeettien, antiemeettisten/pahoinvointia ehkäisevien aineiden, antispasmodisten aineiden ja antikolinergisten lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Palonosetronin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 5.3.).

Palonosetronin käytöstä raskauden aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Siksi palonosetronia ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, jollei lääkäri katso sen käytön olevan välttämätöntä.

Imetys

Koska palonosetronin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja palonosetronin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska palonsetroni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisille käytettyjen 250 mikrogramman annosten yhteydessä (yhteensä 633 potilasta) useimmin todettuja haittavaikutuksia, jotka ainakin mahdollisesti liittyivät Aloxin käyttöön, olivat päänsärky (9 %) ja ummetus (5 %).

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka luultavasti tai todennäköisesti liittyivät Aloxin käyttöön. Ne luokiteltiin yleisiksi ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinaisiksi ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Hyvin harvinaisia ($< 1/10\ 000$) haittavaikutuksia raportoitiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä jokaisessa esiintyvyyssryhmässä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen haittavaikutus (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hyvin harvinainen haittavaikutus^o (< 1/10 000)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, anafylaksia, anafylaktiset/anafylakto idit reaktiot ja sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia, aineenvaihduntahäiriöt, hypokalsemia, hypokalemia, ruokahaluttomuus, hyperglykemia, vähentynyt ruokahalu	
Psykkiset häiriöt		Levottomuus, euforinen tila	
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus, unettomuus, parestesia, hypersomnia, perifeerinen sensorinen neuropatia	
Silmät		Silmän ärsytys, amblyopia	
Kuulo ja tasapainoelin		Matkapahoinvointi, tinnitus	
Sydän		Takykardia, bradykardia, lisälyöntisyys, sydänlihasiskemia, sinustakykardia, sinusarytmia, supraventrikulaariset lisälyönnit	
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, verisuonten värinmuutos, laskimon laajentuma	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nikotus	
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Ripuli	Dyspepsia, vatskipu, ylävatskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat	
Maksa- ja sappi		Hyperbilirubinemia	
Iho ja ihonalainen kudus		Allerginen dermatiitti, kutiseva ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkivut	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaampi, glukosuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikotus, kuumeilu, väsymys, kuumotus, flunssan kaltainen sairaus	Injektiokohdan reaktio*
Tutkimukset		Transaminaasitason kohoaminen, EKG:n pidentynyt QT-aika	

^o Raportoitu markkinoille tulon jälkeisen ajan kokemuksiin perustuen.

* Käsitti seuraavaa: polttava tunne, kovettuma, epämiellyttävä tunne ja kipu.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat keskivaikeaa tai vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä, 402 potilasta sai kerta-annoksen palonosetronia (3, 10 tai 20 mcg/kg). Palonosetronille raportoitiin seuraavia yleisiä ja melko harvinaisia haittavaikutuksia. Esiintymistiheydellä > 1 % ei raportoitu haittavaikutuksia.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen haittavaikutus (≥ 1/1 000, < 1/100)
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, pakkoliikkeet
Sydän		Pitkä QT-aika EKG:ssä, johtumishäiriö, sinustakykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto
Iho ja ihonalainen kudus		Allerginen dermatiitti, kutina, ihosairaus, nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu infuusiopaikassa, infuusiopaikan reaktio, kipu

Haittavaikutuksia arvioitiin pediatrisilla potilailla, jotka saivat palonosetronia enintään 4 solunsalpaajakoksoajan ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla on käytetty korkeintaan 6 mg:n annoksia. Korkein annosryhmä osoitti samaa haittavaikutusten insidenssiä kun muutkin annosryhmät, eikä annoksesta johtuvia vaikutuksia ole havaittu. Jos Aloxia kuitenkin vastoin oletusta yliannosteltaisiin, potilasta tulee hoitaa tukihoitoa antamalla. Dialyysitutkimuksia ei ole suoritettu, mutta suuren jakaantumistilavuuden takia on epätodennäköistä, että dialyysi olisi Aloxin yliannostuksen tehokas hoitomuoto.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5HT₃).
ATC-koodi: A04AA05

Palonosetroni on 5HT₃-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti. Kahdessa randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 1132 potilasta sai kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa joka sisälsi sisplatiinia ≤ 50 mg/m², karboplatiinia, siklofosfamidia ≤ 1500 mg/m² ja doksorubisiinia > 25 mg/m², verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg (puoliintumisaika 4 tuntia) tai dolasetroniin 100 mg (puoliintumisaika 7,3 tuntia), jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä ilman deksametasonia. Randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa kaikkiaan 66 potilasta sai voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa sisältäen sisplatiinia ≥ 60 mg/m², siklofosfamidia > 1500 mg/m² ja dakarbatsiinia, verrattiin palonosetronia 250 ja 750 mikrogrammaa ondansetroniin 32 mg, jota annettiin laskimonsisäisesti 1. päivänä. Deksametasonia annettiin 67 %:lle potilaista profylaktisesti ennen solunsalpaajahoitoa.

Keskeisiä tutkimuksia ei ollut suunniteltu osoittamaan palonosetronin tehoa viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa. Pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta havaittiin 0 ja 24 tunnin välisenä aikana, 24 ja 120 tunnin sekä 0 ja 120 tunnin välisenä aikana. Kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa ja voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa koskevien tutkimusten tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Sekä kohtalaista että vaikeaa pahoinvointia koskeneissa tapauksissa palonosetroni ei oksentelun akuutissa vaiheessa osoittautunut muihin lääkeaineisiin verrattuna heikompitehoiseksi.

Vaikka palonosetronin tehoa toistuvissa hoitosykleissä ei ole osoitettu kontrolloitujen vertailevien kliinisten tutkimusten avulla, 875 potilasta, jotka osallistuivat kolmeen faasi III:n tutkimukseen, jatkoi avoimessa lääketurvallisuutta koskevassa tutkimuksessa ja heitä hoidettiin 750 mikrogrammalla palonosetronia vielä enintään 9 solunsalpaajakson ajan. Yleisturvallisuus säilyi kaikkien jaksojen aikana.

Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Aloxi 250 mikrogrammaa (n= 189)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 tuntia	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 tuntia	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)				p-arvo^c
0–24 tuntia	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 tuntia	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 tuntia	63,0	44,9	18,1	0,001
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 tuntia	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 tuntia	45,0	36,2	8,8	NS

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa Aloxin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 2: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna dolasetroniin.

	Aloxi 250 mikrogrammaa (n= 185) %	Dolasetroni 100 milligrammaa (n= 191) %	Delta %	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 tuntia	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 tuntia	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievää pahoinvointia)				p-arvo^c
0–24 tuntia	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 tuntia	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 tuntia	41,8	30,9	10,9	0,027
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 tuntia	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 tuntia	33,9	22,5	11,4	0,014

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa Aloxin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$

Taulukko 3: Hoitoon vastaavien potilaiden^a prosentuaalinen määrä hoitoryhmittäin ja faaseittain voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskevassa tutkimuksessa verrattuna ondansetroniin

	Aloxi 250 mikrogrammaa (n=223)	Ondansetroni 32 milligrammaa (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				97,5 % CI^b
0–24 tuntia	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 tuntia	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 tuntia	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)				p-arvo^c
0–24 tuntia	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 tuntia	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 tuntia	37,7	29,0	8,7	NS
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 tuntia	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 tuntia	33,6	32,1	1,5	NS

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa Aloxin ja verrokin vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystaso $\alpha=0,05$.

Kliinisissä tutkimuksissa (kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy) palonosetronin vaikutus verenpaineeseen, sydämen lyöntitiheyteen ja EKG-parametreihin, QTc mukaan lukien, oli verrattavissa ondansetroniin ja dolasetroniin. Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa palonosetronilla on kyky tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon ja pidentää vaikutuksen potentiaalia kesto.

Palonosetronin vaikutusta QTc-väliin arvioitiin aikuisilla miehillä ja naisilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja positiivi- (moksifloksasiini-) kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa. Tavoitteena oli arvioida laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin EKG-vaikutuksia kun sitä annettiin 0,25, 0,75 tai 2,25 mg:n kerta-annoksina terveille tutkimuspotilaille. Tutkimus ei osoittanut mitään vaikutusta QT/QTc-väliajan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-väliaikaan kun annokset olivat korkeintaan 2,25 mg. Mitään kliinisesti merkitseviä muutoksia ei odotettu sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammio- (AV) johtumiseen tai sydämen repolarisaatioon.

Pediatriset potilaat

Kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 3 µg/kg ja 10 µg/kg tutkittiin ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 72 potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (12 potilasta), 2–11 vuotta (31 potilasta) ja 12–17 vuotta (29 potilasta). Potilaat saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa kemoterapiaa. Kummallakaan annostasolla ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Tärkein tehomuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden vaste oli täydellinen ensimmäisten 24 tunnin aikana kemoterapian aloittamisesta (täydellinen vaste määriteltiin oksennusepisodien ja apulääkityksen tarpeen puuttumisena). Tämä osuus oli 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 54,1 % ja 3 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 37,1 %.

Aloxi-valmisteen teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonosetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatria potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta 16,9 vuoteen ja jotka saivat keskivaikeaa (69,2 %) tai vaikeaa oksentelua aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa (30,8 %), saivat 10 µg/kg palonosetronia (enintään 0,75 mg), 20 µg/kg palonosetronia (enintään 1,5 mg) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 mg) 30 minuuttia ennen oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoidoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin oksentelua aiheuttaviin solunsalpaajahoitoihin kuuluivat doksorubisiini, syklofosfamidi (< 1500 mg/m²), ifosfamidi, sisplatiini, daktinomyysiini, karboplatiini ja daunorubisiini. Kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia, annettiin liittämissä hoito-ohjelmissa 55 %:lle potilaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste ensimmäisen solunsalpaajakäytön akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäilyä ja apulääkityksen puuttumisena solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeisinä 24 tuntina. Tehon arviointi perustui laskimonsisäisen palonosetronin vertailukelpoisuuden osoittamiseen laskimonsisäiseen ondansetroniin verrattuna. Vertailukelpoisuusvaatimukset täyttyivät, jos laskimonsisäisen palonosetronin täydellisen vasteen 97,5 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä laskimonsisäisellä ondansetronilla oli suurempi kuin -15 %.

Täydellisen vasteen (CR_{0-24h}) saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat palonosetronin 10 µg/kg-ryhmässä 54,2 %, palonosetronin 20 µg/kg-ryhmässä 59,4 % ja ondansetroniryhmissä 58,6 %. Koska palonosetronin 20 µg/kg-ryhmän ja ondansetronin CR_{0-24h}-vasteen eron 97,5 %:n luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) oli [-11,7 %, 12,4 %], palonosetronin 20 µg/kg-annos oli vertailukelpoinen ondansetronin kanssa.

Vaikka tutkimus osoitti pediatrien potilaiden tarvitsevan solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suuremman palonosetroniannoksen kuin aikuiset, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla varmistetun profiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Pediatria tutkimuksia tehtiin kaksi. Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 1 µg/kg ja 3 µg/kg verrattiin 150:llä elektiiivistä kirurgista hoitoa saavalla potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (7 potilasta), 2–11 vuotta (96 potilasta) ja 12–16 vuotta (47 potilasta). Kummassakaan hoitoryhmässä ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt oksennusepisodeja 0–72 tunnin jälkeen leikkauksesta, oli samankaltainen kummankin palonosetroniannoksen (1 µg/kg tai 3 µg/kg) jälkeen (88 % ja 84 %).

Toinen pediatrien tutkimus oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, kahden valemuuttujan, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, aktiivikontrolloitu kerta-annoksen vertailukelpoisuutta arvioiva tutkimus, jossa verrattiin laskimonsisäistä palonosetronia (1 µg/kg, enintään 0,075 mg) laskimonsisäiseen ondansetroniin. Tutkimukseen osallistui yhteensä 670 pediatria leikkauspotilasta, joiden ikä vaihteli 30 vuorokaudesta 16,9 vuoteen. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste (ei oksentelua, yökkäilyä eikä oksentelua ehkäisevää apulääkitystä) leikkauksen jälkeisten 24 tunnin aikana. Täydellisen vasteen saavutti 78,2 % palonosetroniryhmän potilaista ja 82,7% ondansetroniryhmän potilaista. Kun etukäteen määritetty -10 %:n vertailukelpoisuusmarginaali otettiin huomioon, tilastollisen vertailukelpoisuuden luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) ensisijaisen päätetapahtuman eli täydellisen vasteen erolle oli [-10,5, 1,7 %]; näin ollen vertailukelpoisuutta ei osoitettu. Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ilmennyt kummassakaan hoitoryhmässä.

Tietoa käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen plasmapitoisuuksien ensivaiheen laskua seuraa hidas eliminoituminen kehosta, jolloin lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on noin 40 tuntia. Suurimman plasmapitoisuuden keskiarvo (C_{max}) ja $AUC_{0-\infty}$ ovat yleensä suhteessa annokseen annosrajoissa 0,3–90 µg/kg terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla.

Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa joka toinen vuorokausi 3 annoksen verran kivessyöpää sairastaville 11 potilaalle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen (\pm SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 5 oli 42 ± 34 %. Kun palonosetronia annettiin 0,25 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan laskimonsisäisesti 12 terveelle koehenkilölle, palonosetronin plasmapitoisuuden keskimääräinen (\pm SD) nousu vuorokaudesta 1 vuorokauteen 3 oli 110 ± 45 %.

Farmakokineettiset simulaatiot osoittavat, että 0,25 mg laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin kokonaisaltistus ($AUC_{0-\infty}$) kun se annostellaan kerran vuorokaudessa 3 peräkkäisen vuorokauden ajan on laskimonsisäisen 0,75 mg:n kerta-annoksen kaltainen, vaikka 0,75 mg:n kerta-annoksen C_{max} oli korkeampi.

Jakautuminen

Suosituin annoksin käytettynä palonosetroni jakaantuu laajasti kehoon jakaantumistilavuuden ollessa 6,9-7,9 l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Palonosetroni eliminoituu kahta reittiä: noin 40 % eliminoituu munuaisten kautta ja noin 50 % metaboloituu muodostaen kaksi päämetaboliittia, joiden 5HT₃-receptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* –metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 –isoentsyymit osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi toisistaan huonosti ja laajasti CYP2D6 –substraatteja metaboloivien välillä. Palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P540 –isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Yhden laskimonsisäisen 10 mikrogramman/kg [¹⁴C] palonosetroniannoksen jälkeen noin 80 % annoksesta löydettiin 144 tunnin kuluessa virtsasta josta palonosetronia oli muuttumattomana aktiivisena aineena, noin 40 % annostellun annoksen määrästä. Laskimonsisäisen bolusannoksen kerta-annostelun jälkeen terveillä koehenkilöillä palonosetronin kokonaispuhdistuma kehosta oli 173 ± 73 ml/min ja munuaispuhdistuma oli 53 ± 29 ml/min. Alhainen kokonaispuhdistuma kehosta ja laaja jakaantumistilavuus saivat aikaan 40 tuntia kestäväen plasman lopullisen puhdistuman puoliintumisajan. Kymmenellä prosentilla potilaista on lopullisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo yli 100 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät henkilöillä

Ikä ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Pediatriiset potilaat

Laskimonsisäistä Aloxi-kerta-annosta koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin syöpää sairastavien pediatrien potilaiden muodostamasta alaryhmästä (n = 280), joka sai 10 µg/kg tai 20 µg/kg. Kun annosta suurennettiin 10 µg/kg:sta 20 µg/kg:aan, keskimääräisen AUC-arvon havaittiin suurenevan suhteessa annokseen. Laskimonsisäisenä infuusiona annetun 20 µg/kg:n Aloxi-kerta-annoksen jälkeen raportoidut

huippuarvot plasmassa (C_T) 15 minuuttia kestäneen infuusion lopussa vaihtelivat suuresti kaikissa ikäryhmissä, ja ne olivat yleensä pienempiä < 6-vuotiailla potilailla kuin vanhemmilla pediatriisilla potilailla. Ikäryhmästä riippumaton puoliintumisajan mediaani 20 µg/kg:n annoksen antamisen jälkeen oli 29,5 tuntia ja vaihtelu noin 20–30 tuntia.

Kokonaispuhdistuma (l/h/kg) 12–17-vuotiailla potilailla oli samankaltainen kuin terveillä aikuisilla. Jakautumistilavuudessa (l/kg) ei ole ilmeisiä eroja.

Taulukko 4. Farmakokineettiset parametrit pediatriisilla syöpäpotilailla 20 µg/kg:n Aloxi-annoksen 15 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen infuusion jälkeen sekä aikuisilla syöpäpotilailla 3 µg/kg:n ja 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen laskimonsisäisen boluksen jälkeen.

	Pediatriiset syöpäpotilaat ^a				Aikuiset syöpäpotilaat ^b	
	< 2 v	2 - < 6 v	6 - < 12 v	12 - < 17 v	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} , h	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
Puhdistuma ^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)
Jakautumistilavuus ^{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 Geometrinen keskiarvo (CV) paitsi T_{1/2}, joka on mediaani.

^b Aritmeettinen keskiarvo (SD).

^c Pediatristen potilaiden puhdistuma ja jakautumistilavuus perustuvat yhdistettyihin 10 µg/kg:n ja 20 µg/kg:n annosryhmiin, ja ne on korjattu painon mukaan. Aikuisien annokset on ilmoitettu sarakkeen yläosassa.

^d Pediatriisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V_{ss} ja aikuisille syöpäpotilaille V_z.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vakava munuaisten vajaatoiminta vähentää munuaispuhdistumaa, vaikka kokonaispuhdistuma näillä potilailla on verrattavissa terveisiin koehenkilöihin. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysia saavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikka vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lopullisen eliminaation puoliintumisaika ja palonosetronin keskimääräinen systeeminen altistus lisääntyy, ei annosta ole syytä pienentää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että palonose-troni voi ainoastaan hyvin suurilla pitoisuuksilla tukkia ionikanavat, jotka liittyvät ventrikulaarisen kammion de- ja repolarisaatioon, ja pidentää aktiopotentialin kestoaikaa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 4.6).

Palonose-troni ei ole mutageeninen. Kun korkeita annoksia palonose-tronia (kukin annos aiheutti ihmisen hoitoannoksesta saatavan altistuksen vähintään 30-kertaisena) annettiin joka päivä kahden vuoden ajan, se aiheutti maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhas-, aivolisäke-, haima- ja lisämunuaisytimessä) ja ihotuumoreiden lisääntymistä rotilla mutta ei hiirillä. Taustalla olevaa syntymekanismia ei täysin tunneta, mutta koska käytetyt annokset olivat korkeita ja koska Aloxi on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena ihmiselle, näiden löydösten ei katsota olevan merkityksellisiä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Dinatriumedetaatti
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.
Käytettävä heti injektio-pullon avaamisen jälkeen. Kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppi I lasista valmistettu injektio-pullo, jossa on klooributyyli-silikonoitu kumitulppa ja alumiinikorkki. Saatavissa oleva pakkaus sisältää 1 injektio-pullon jossa on 5 ml liuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ainoastaan kertakäyttöön, käyttämätön liuos on hävitettävä.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/306/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aloxi 500 mikrogrammaa, pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 500 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

Apuaine(et):

Yksi kapseli sisältää 7 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli

Yksivärinen, vaalean beige, läpinäkymätön, pyöreähkö tai soikea, pehmeä gelatiinikapseli, joka sisältää kirkasta kellertävää liuosta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aloxi on tarkoitettu aikuisten pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen syövän kohtalaisen vaikeaa oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Aloxia tulee käyttää ainoastaan ennen solunsalpaajahoidon antamista.

Aikuiset

500 mikrogrammaa palonosetronia annosteltuna suun kautta noin 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon alkamista.

Iäkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

Pediatriiset potilaat

Aloxi-valmisteen turvallisuutta lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hemodialyysihoidossa olevia, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita koskevaa tietoa ei ole saatavissa.

Antotapa

Suun kautta.

Aloxi voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksunsuolen läpikulku-aikaa, tulee ummetusta tai subakuuttia suolitukosta aiemmin sairastaneita potilaita tarkkailla annostelun jälkeen. Palonosetronin 750 mikrogramman käytön yhteydessä on raportoitu ulosteen pakkautumisen takia kaksi sairaalahoitoa vaativaa ummetustapausta.

Palonosetroni ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää korjatun QT-ajan (QTc) pidentymistä millään mitatuilla annostasoilla. Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin erityinen perusteellinen QT/QTc-tutkimus varman tiedon saamiseksi palonosetronin vaikutuksesta QT/QTc:een (ks. kohta 5.1).

Kuten muidenkin 5-HT₃-antagonistien suhteen, varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa palonosetronin käytössä potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika tai joilla se todennäköisesti tulee pidentymään. Näihin kuuluvat potilaat, joilla tai joiden suvussa on aikaisemmin ollut QT-ajan pidentymistä, epänormaaleja elektrolyyttitasoja, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiaa ja sydämen johtumishäiriöitä sekä potilaat, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka aiheuttavat QT-ajan pidentymistä tai epänormaaleja elektrolyyttitasoja. Hypokalemia ja hypomagnesemia pitää korjata ennen 5-HT₃-antagonistien antoa.

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu, kun 5-HT₃-antagonisteja on käytetty joko yksin tai yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa [mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)]. Potilaiden asianmukaista monitorointia serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta suositellaan.

Aloxi ei tule käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon kemoterapian annostelun jälkeisinä päivinä, ellei sen käyttöön liity toinen kemoterapian annostelu.

Aloxi sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on fruktoosi-intoleranssiin liittyviä perinnöllisiä ongelmia, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta. Aloxi-kapselit saattavat myös sisältää pienen määrän soijasta peräisin olevaa lesitiiniä. Potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle, tulee sen vuoksi tarkkailla huolellisesti allergisten reaktioiden varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n avulla ja vähäisessä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 – isoentsyymien katalysoimana. In vitro -tutkimusten mukaan palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 -isoentsyymiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Solunsalpaajalääkevalmisteet

Prekliinisissä tutkimuksissa palonosetroni ei inhiboinut viiden tutkitun solunsalpaajan antituumoriaktiiviteettia (sisplatiini, siklofosfamidi, sytarabiini, doksorubisiini ja mitomysiini C).

Metoklopramidi

Kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu mitään merkitsevää farmakokineettistä yhteisvaikutusta palonosetronin laskimonsisäisen kerta-annoksen ja oraalisen metoklopramidin (CYP2D6-inhibiittori) vakaan tilan –pitoisuuden välillä.

CYP2D6-indusorit ja -inhibiittorit

Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa on osoitettu, ettei palonosetronin puhdistumaan vaikuttanut merkittävästi sen samanaikainen annostelu yhdessä CYP2D6-induktorien (deksametasoni ja rifampisiini) ja CYP2D6-inhibiittorien (mukaan lukien amiodaroni, selekoksibi, klooripromatsiini, simetidiini, doksorubisiini, fluoksetiini, haloperidoli, paroksetiini, kinidiini, ranitidiini, ritonaviiri, sertraliini tai terbinafiini) kanssa.

Kortikosteroidit

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI)

Serotoniinireseptorityyppiä 5-HT₃ -antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (ml. SSRI ja SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen.

Muut lääkevalmisteet

Palonosetronia on annosteltu turvallisesti analgeettien, antiemeettisten/pahoinvointia ehkäisevien aineiden, antispasmodisten aineiden ja antikolinergisten lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Palonosetronin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 5.3.).

Palonosetronin käytöstä raskauden aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Siksi palonosetronia ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, jollei lääkäri katso sen käytön olevan välttämätöntä.

Imetys

Koska palonosetronin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Palonosetronin vaikutuksesta fertilitettiin ei ole tietoja saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska palonosetroni saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan autolla tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen 500 mikrogramman annosten yhteydessä (yhteensä 161 potilasta) useimmin todettu haittavaikutus, joka ainakin mahdollisesti liittyi Aloxin käyttöön, oli päänsärky (3,7 %).

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka luultavasti tai todennäköisesti liittyivät Aloxin käyttöön. Ne luokiteltiin yleisiksi ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinaisiksi ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen haittavaikutus	Melko harvinainen haittavaikutus
Psykkiset häiriöt		Unettomuus
Hermosto	Päänsärky	
Silmät		Silmän turvotus
Sydän		Ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, toisen asteen eteiskammiokatkos
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea
Ruoansulatuselimistö		Ummetus, pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Tutkimukset		Veren bilirubiinin kohoaminen

Palonosetronin injektioneesteeseen, liuokseen laskimoon, on markkinoinnin jälkeen liittynyt hyvin harvinaisia yliherkkyyksireaktion tapauksia (<1/10 000).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.**

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty korkeintaan 6 mg:n annoksia. Korkein annosryhmä osoitti samaa haittavaikutusten insidenssiä kun muutkin annosryhmät, eikä annoksesta johtuvia vaikutuksia ole havaittu. Jos Aloxia kuitenkin vastoin oletusta yliannosteltaisiin, potilasta tulee hoitaa tukihoidon antamalla. Dialyysitutkimuksia ei ole suoritettu, mutta suuren jakaantumistilavuuden takia on epätodennäköistä, että dialyysi olisi Aloxin yliannostuksen tehokas hoitomuoto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5HT₃).
ATC-koodi: A04AA05

Palonosetroni on 5HT₃-reseptoriin voimakkaasti sitoutuva selektiivinen reseptoriantagonisti. Randomoidussa kaksoissokkoutetussa aktiivien kontrollin kliinisessä monikeskustutkimuksessa 635 potilaalle annettiin kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa. Suun kautta annettavaa 250, 500 tai 750 mikrogramman kerta-annosta palonosetronikapseleita, jotka annettiin yksi tunti ennen kohtalaisen emeettistä solunsalpaajahoitoa, verrattiin laskimonsisäisesti annettavaan 250 mikrogramman annokseen Aloxia, joka annettiin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Potilaat randomoitiin saamaan joko deksametasonia tai lumelääkettä suunnitellun hoidon lisäksi. Suurin osa tutkimuspotilaista oli naisia (73 %), valkoisia (69 %), eikä ollut aikaisemmin saanut solunsalpaajahoitoa (59 %). Pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta havaittiin 0 ja 24 tunnin välisenä aikana, 24 ja 120 tunnin sekä 0 ja 120 tunnin välisenä aikana.

Tehon arviointi perustui suun kautta annettavien palonosetroniannosten vertailukelpoisuuden osoittamiseen verrattaessa sitä hyväksytyyn laskimonsisäisesti annettavaan lääkemuo-
toon.

Vertailukelpoisuuskriteerit täyttyivät, jos suun kautta annettavan palonosetroniannoksen täydellisen vasteen kaksipuolisen 98,3 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä hyväksytyllä laskimonsisäisesti käytettävällä lääke muodolla oli suurempi kuin -15 %. Vertailukelpoisuuden marginaali oli 15 %.

Kuten taulukosta 1 käy ilmi, suun kautta annettavat 500 mikrogramman Aloxi-kapselit olivat vertailukelpoisia aktiivisen vertailuaineen kanssa 0-24 tunnin ja 0-120 tunnin ajanjaksojen välillä, mutta vertailukelpoisuutta ei osoitettu 24-120 tunnin ajanjaksolla.

Vaikka palonosetronin tehoa toistuvissa hoitosykleissä ei ole osoitettu kontrolloitujen vertailevien kliinisten tutkimusten avulla, 217 potilasta rekrytoitiin avoimeen lääketurvallisuutta koskevaan monikeskustutkimukseen, jossa heitä hoidettiin 750 mikrogramman palonosetronikapseleilla enintään 4 solunsalpaajajakson ajan kaikkiaan 654 solunsalpaajajaksossa. Noin 74 % potilaista sai myös suun kautta otettavan tai laskimonsisäisesti annettavan deksametasonin kerta-annoksen 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidoa. Toistuvien hoitojaksojen täydellistä vastetta ei arvioitu muodollisesti. Pahoinvointia ehkäisevä vaikutus 0-24 tunnin ajanjaksolla oli kuitenkin yleensä samanlainen kaikissa sitä seuraavissa toistuvissa jaksoissa ja yleisturvallisuus säilyi kaikkien jaksojen aikana.

Taulukko 1: Hoitoon vastaavien potilaiden^a osuus hoitoryhmittäin ja faaseittain

	Aloxi, suun kautta annettava, 500 mikrogrammaa (n= 160)	Aloxi, laskimonsisäisesti annettava, 250 mikrogrammaa (n= 162)	Delta	
	%	%	%	
Täydellinen vaste (ei oksentelua eikä apulääkitystä)				98,3 % CI^b
0–24 tuntia	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24–120 tuntia	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0–120 tuntia	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Täydellinen hallinta (täydellinen vaste ja vain lievä pahoinvointi)				p-arvo^c
0–24 tuntia	74,4	68,5	5,9	NS
24–120 tuntia	56,3	62,3	-6,0	NS
0–120 tuntia	52,5	56,2	-3,7	NS
Ei pahoinvointia (Likert-asteikko)				p-arvo^c
0–24 tuntia	58,8	57,4	1,4	NS
24–120 tuntia	49,4	47,5	1,9	NS
0–120 tuntia	45,6	42,6	3,0	NS

^a ITT-kohortti

^b Tutkimus suunniteltiin osoittamaan tehon vertailukelpoisuutta. Alhaisempi, yli -15 %:n raja osoittaa suun kautta annettavan Aloxin ja verrokin, laskimonsisäisesti annettavan Aloxin, vertailukelpoisuutta.

^c Khiin neliötesti. Merkitsevyystasot alfassa 0,0167 (monivertailuun sovitettu).

Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa palonosetronilla on kyky tukkia ionikanavat, jotka osallistuvat ventrikulaariseen de- ja repolarisaatioon ja pidentää vaikutuksen potentiaalia kestoa. Palonosetronin vaikutusta QTc-väliin arvioitiin aikuisilla miehillä ja naisilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja positiivi- (moksifloksasiini-) kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa. Tavoitteena oli arvioida laskimonsisäisesti annostellun palonosetronin EKG-vaikutuksia, kun sitä annettiin 0,25, 0,75 tai 2,25 mg:n kerta-annoksina terveille tutkimuspotilaille. Tutkimus ei osoittanut mitään vaikutusta QT/QTc-väliajan pituuteen tai mihinkään muuhun EKG-väliaikaan kun annokset olivat

korkeintaan 2,25 mg. Mitään kliinisesti merkitseviä muutoksia ei odotettu sydämen lyöntitiheyteen, eteis-kammio- (AV) johtumiseen tai sydämen repolarisaatioon.

Pediatriiset potilaat

Kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 3 µg/kg ja 10 µg/kg tutkittiin ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 72 potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (12 potilasta), 2–11 vuotta (31 potilasta) ja 12–17 vuotta (29 potilasta). Potilaat saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa kemoterapiaa. Kummallakaan annostasolla ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Tärkein tehomuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden vaste oli täydellinen ensimmäisten 24 tunnin aikana kemoterapian aloittamisesta (täydellinen vaste määriteltiin oksennusepisodien ja apulääkityksen tarpeen puuttumisena). Tämä osuus oli 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 54,1 % ja 3 µg/kg:n palonosetroniannoksen jälkeen 37,1 %.

Aloxi-valmisteiden teho solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla osoitettiin toisessa keskeisessä vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa verrattiin yksittäistä laskimonsisäistä palonosetroni-infuusiota laskimonsisäisen ondansetronin hoito-ohjelmaan. Yhteensä 493 pediatria potilasta, joiden ikä vaihteli 64 vuorokaudesta 16,9 vuoteen ja jotka saivat keskivaikeaa (69,2 %) tai vaikeaa oksentelua aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa (30,8 %), saivat 10 µg/kg palonosetronia (enintään 0,75 mg), 20 µg/kg palonosetronia (enintään 1,5 mg) tai ondansetronia (3 x 0,15 mg/kg, suurin kokonaisannos 32 mg) 30 minuuttia ennen oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon alkamista ensimmäisellä jaksolla. Useimmat potilaat hoitoryhmästä riippumatta olivat saaneet solunsalpaajahoidoa aikaisemmin (78,5 %). Annettuihin oksentelua aiheuttaviin solunsalpaajahoitoihin kuuluivat doksorubisiini, syklofosfamidi (< 1500 mg/m²), ifosfamidi, sisplatiini, daktinomysiini, karboplatiini ja daunorubisiini. Kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia, annettiin liitännäishoitona 55 %:lle potilaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste ensimmäisen solunsalpaajakäytön akuutissa vaiheessa. Täydellinen vaste määriteltiin oksentelun, yökkäilyä ja apulääkityksen puuttumisena solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeisinä 24 tuntina. Tehon arviointi perustui laskimonsisäisen palonosetronin vertailukelpoisuuden osoittamiseen laskimonsisäiseen ondansetroniin verrattuna. Vertailukelpoisuusstandardit täyttyivät, jos laskimonsisäisen palonosetronin täydellisen vasteen 97,5 %:n luottamusvälin alempi raja vähennettynä laskimonsisäisellä ondansetronilla oli suurempi kuin -15 %.

Täydellisen vasteen (CR_{0-24h}) saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat palonosetronin 10 µg/kg-ryhmässä 54,2 %, palonosetronin 20 µg/kg-ryhmässä 59,4 % ja ondansetroniryhmässä 58,6 %. Koska palonosetronin 20 µg/kg-ryhmän ja ondansetronin CR_{0-24h}-vasteen eron 97,5 %:n luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) oli [-11,7 %, 12,4 %], palonosetronin 20 µg/kg-annos oli vertailukelpoinen ondansetronin kanssa.

Vaikka tutkimus osoitti pediatrien potilaiden tarvitsevan solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suuremman palonosetroniannoksen kuin aikuiset, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla varmistetun profiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:

Pediatria tutkimuksia tehtiin kaksi. Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa palonosetronin turvallisuutta ja tehoa laskimonsisäisillä kerta-annoksilla 1 µg/kg ja 3 µg/kg verrattiin 150:llä elektiiivistä kirurgista hoitoa saavalla potilaalla, jotka jaettiin seuraaviin ikäryhmiin: > 28 vrk–23 kuukautta (7 potilasta), 2–11 vuotta (96 potilasta) ja 12–16 vuotta (47 potilasta). Kummassakaan hoitoryhmässä ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt oksennusepisodeja 0–72 tunnin jälkeen leikkauksesta, oli samankaltainen kummankin palonosetroniannoksen (1 µg/kg tai 3 µg/kg) jälkeen (88 % ja 84 %).

Toinen pediatrien tutkimus oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, kahden valemuuttujan, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava, aktiivikontrolloitu kerta-annoksen vertailukelpoisuutta arvioiva tutkimus, jossa verrattiin laskimonsisäistä palonosetronia (1 µg/kg, enintään 0,075 mg)

laskimonsisäiseen ondansetroniin. Tutkimukseen osallistui yhteensä 670 pediatria leikkauspotilasta, joiden ikä vaihteli 30 vuorokaudesta 16,9 vuoteen. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen vaste (ei oksentelua, yökkäilyä eikä oksentelua ehkäisevää apulääkitystä) leikkauksen jälkeisten 24 tunnin aikana. Täydellisen vasteen saavutti 78,2 % palonosetroniryhmän potilaista ja 82,7% ondansetroniryhmän potilaista. Kun etukäteen määritetty -10 %:n vertailukelpoisuusmarginaali otettiin huomioon, tilastollisen vertailukelpoisuuden luottamusväli (ositettu Mantel-Haenszelin testi) ensisijaisen päätetapahtuman eli täydellisen vasteen erolle oli [-10,5, 1,7 %]; näin ollen vertailukelpoisuutta ei osoitettu. Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ilmennyt kummassakaan hoitoryhmässä.

Tietoa käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annostelun jälkeen palonosetroni imeytyy hyvin ja sillä saavutettu absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 97 %. Puskuriliuosta käyttämällä suun kautta annettavien kerta-annosten jälkeen palonosetronin maksimipitoisuuksien keskiarvo (C_{max}) ja AUC $_{0-\infty}$ olivat suhteessa annokseen annosrajoissa 3,0 – 80 µg/kg terveillä koehenkilöillä.

Kun palonosetronia annettiin 500 mikrogramman kapseleina kerta-annoksena suun kautta 36 terveelle mies- ja naispotilaalle, palonosetronin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) oli $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (keskiarvo \pm SD) ja aika maksimipitoisuuteen (T_{max}) oli $5,1 \pm 1,7$ tuntia. Naispotilailla (n=18) keskimääräinen AUC oli 35 % korkeampi kuin miespotilailla (n=18) ja vastaavasti C_{max} 26 % korkeampi. Kun palonosetronia annettiin 500 mikrogramman kapseleina kerta-annoksena suun kautta 12 syöpäpotilaalle yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa, C_{max} oli $0,93 \pm 0,34$ ng/ml ja T_{max} oli $5,1 \pm 5,9$ tuntia. Syöpäpotilailla AUC oli 30 % korkeampi kuin terveillä koehenkilöillä.

Runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut suun kautta annettavan palonosetronin C_{max} - tai AUC-arvoihin. Aloxi-kapselit voidaan siis ottaa aterioinnista riippumatta.

Jakautuminen

Suosituin annoksin käytettynä palonosetroni jakaantuu laajasti kehoon jakaantumistilavuuden ollessa 6,9-7,9 l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Palonosetroni eliminoituu kahta reittiä: noin 40 % eliminoituu munuaisten kautta ja noin 50 % metaboloituu muodostaen kaksi päämetaboliittia, joiden 5HT $_3$ -receptoriantagonistivaikutus on alle 1 % palonosetronin vaikutuksesta. *In vitro* –metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2 –isoentsyymit osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi toisistaan huonosti ja laajasti CYP2D6 –substraatteja metaboloivien välillä. Palonosetroni ei inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 – isoentsyymejä kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Kuudelle terveelle koehenkilölle suun kautta annettavan yhden 750 mikrogramman/kg [14 C] palonosetroniannoksen jälkeen 85-93 % koko radioaktiivisuusmäärästä erittyi virtsaan, ja 5-8 % eliminoitui ulosteeseen. Virtsaan muuttumattomana erittyneen palonosetronin määrä oli noin 40 % annostellusta annoksesta. Kun palonosetronia annettiin terveille koehenkilöille 500 mikrogramman kapseleina, palonosetronin lopullisen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 37 ± 12 tuntia (keskiarvo \pm SD), ja syöpäpotilailla $t_{1/2}$ oli 48 ± 19 tuntia. Noin 0,75 mg:n palonosetronin laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen palonosetronin kokonaispuhdistuma terveillä koehenkilöillä oli 160 \pm 35 ml/h/kg (keskiarvo \pm SD) ja munuaispuhdistuma oli $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät henkilöt

Ikä ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta palonosetronin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Pediatriset potilaat

Laskimonsisäistä Aloxi-kerta-annosta koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin syöpää sairastavien pediatristen potilaiden muodostamasta alaryhmästä (n = 280), joka sai 10 µg/kg tai 20 µg/kg. Kun annosta suurennettiin 10 µg/kg:sta 20 µg/kg:aan, keskimääräisen AUC-arvon havaittiin suurenevan suhteessa annokseen. Laskimonsisäisenä infuusiona annetun 20 µg/kg:n Aloxi-kerta-annoksen jälkeen raportoidut huippuarvot plasmassa (C_T) 15 minuuttia kestäneen infuusion lopussa vaihtelivat suuresti kaikissa ikäryhmissä, ja ne olivat yleensä pienempiä < 6-vuotiailla potilailla kuin vanhemmilla pediatrisilla potilailla. Ikäryhmästä riippumaton puoliintumisajan mediaani 20 µg/kg:n annoksen antamisen jälkeen oli 29,5 tuntia ja vaihtelu noin 20–30 tuntia.

Kokonaispuhdistuma (l/h/kg) 12–17-vuotiailla potilailla oli samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Jakautumistilavuudessa (l/kg) ei ole ilmeisiä eroja.

Taulukko 2. Farmakokineettiset parametrit pediatrisilla syöpäpotilailla 20 µg/kg:n Aloxi-annoksen 15 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen infuusion jälkeen sekä aikuisilla syöpäpotilailla 3 µg/kg:n ja 10 µg/kg:n palonosetroniannoksen laskimonsisäisen boluksen jälkeen.

	Pediatriset syöpäpotilaat ^a				Aikuiset syöpäpotilaat ^b	
	< 2 v	2 - < 6 v	6 - < 12 v	12 - < 17 v	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} , h	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
Puhdistuma ^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)
Jakautumistilavuus ^{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 Geometrinen keskiarvo (CV) paitsi T_{1/2}, joka on mediaani.

^b Aritmeettinen keskiarvo (SD).

^c Pediatristen potilaiden puhdistuma ja jakautumistilavuus perustuvat yhdistettyihin 10 µg/kg:n ja 20 µg/kg:n annosryhmiin, ja ne on korjattu painon mukaan. Aikuisten annokset on ilmoitettu sarakkeen yläosassa.

^d Pediatrisille syöpäpotilaille on ilmoitettu V_{ss} ja aikuisille syöpäpotilaille V_z.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vakava munuaisten vajaatoiminta vähentää munuaispuhdistumaa, vaikka kokonaispuhdistuma näillä potilailla on verrattavissa terveisiin koehenkilöihin. Annosta ei tarvitse

muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hemodialyysia saavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkitsevästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikka vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lopullisen eliminaation puoliintumisaika ja palonosetronin keskimääräinen systeeminen altistus lisääntyy, ei annosta ole syytä pienentää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että palonosetroni voi ainoastaan hyvin suurilla pitoisuuksilla tukkia ionikanavat, jotka liittyvät ventrikulaarisen kammion de- ja repolarisaatioon, ja pidentää aktiopotentiaalin kestoaikaa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeiden perusteella on istukan läpäisevyyttä koskevaa tietoa saatavissa vain rajoitetusti (ks. osa 4.6).

Palonosetroni ei ole mutageeninen. Kun korkeita annoksia palonosetronia (kukin annos aiheutti ihmisen hoitoannoksesta saatavan altistuksen vähintään 15-kertaisena) annettiin joka päivä kahden vuoden ajan, se aiheutti maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhas-, aivolisäke-, haima- ja lisämunuaissytimessä) ja ihotuumoreiden lisääntymistä rotilla mutta ei hiirillä.

Taustalla olevaa syntymekanismia ei täysin tunneta, mutta koska käytetyt annokset olivat korkeita ja koska Aloxi on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena ihmiselle, näiden löydösten ei katsota olevan merkityksellisiä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Glyserolimonokaprylokaproaatti (tyyppi I)

Polyglyseroliolaatti

Glyseroli

Puhdistettu vesi

Butyylihydroksianisoli

Kapselin kuori:

Gelatiini

Sorbitoli

Glyseroli

Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyamidi-/alumiini-/PVC -läpipainopakkaus, joka sisältää yhden tai viisi pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Aloxi injektioneste, liuos: reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Aloxi pehmeät kapselit: reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aloxi 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos
Palonosetroni (hydrokloridina)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).
Jokainen 5 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös mannitolia, dinatriumedetaattia, natriumsitraattia, sitruunahappomonohydraattia, injektionesteisiin käytettävää vettä, natriumhydroksidia ja kloorivetyhappoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 x 5 ml:n injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon
Ainoastaan kertakäyttöön

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/306/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aloxi 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos
Palonosetroni
laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

5 ml

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aloxi 500 mikrogrammaa, pehmeät kapselit
Palonosetroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 500 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sorbitolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pehmeä kapseli
5 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlannin tasavalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Aloxi 500 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aloxi 500 mikrogrammaa, pehmeät kapselit
Palonosetroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Helsinn

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aloxi 250 mikrogrammaa, injektioneste, liuos Palonosetroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aloxi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aloxia
3. Miten Aloxia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aloxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aloxi on ja mihin sitä käytetään

Aloxi sisältää vaikuttavana aineena palonosetronia. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä serotoniiniantagonistit (5HT₃).

Aloxia käytetään syövän solunsalpaajahoidon yhteydessä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuisille, nuorille ja yli 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä serotoniiniksi kutsutun kemikaalin toimintaa. Serotoniini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aloxia

Älä ota Aloxia, jos:

- olet allerginen palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Sinulle ei anneta Aloxia, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Aloxia, jos:

- sinulla on suolitukos tai sinulla on aiemmin toistuvasti ollut ummetusta.
- sinulla tai suvussasi on aikaisemmin esiintynyt sydänvaivoja, kuten muutoksia sydämen sykkeessä (QT-ajan pidentymistä).
- tiettyjen suolojen kuten kaliumin tai magnesiumin pitoisuus veressäsi on poikkeava, eikä sitä ole hoidettu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Aloxia.

Muut lääkevalmisteet ja Aloxi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro heille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Masennus- tai ahdistuslääkkeet

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät mitä tahansa lääkkeitä masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon, mukaan lukien:

- SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami, essitalopraami
- SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät), kuten venlafaksiini, duloksetiini (saattavat johtaa serotoniinireyhtymän kehittymiseen; käytettävä varoen).

Lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa sydämen sykkeeseen

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät mitä tahansa sydämen sykkeeseen vaikuttavia lääkkeitä, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Aloxin kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- lääkkeet, joita käytetään sydänvaivojen hoitoon, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini
- lääkkeet, joita käytetään infektioiden hoitoon, kuten moksifloksasiini, erytromysiini
- lääkkeet, joita käytetään vakavien mielenterveyshäiriöiden hoitoon, kuten haloperidoli, klooripromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini
- domperidoni, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Aloxiä, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Aloxin kanssa.

Raskaus

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, lääkäri ei anna sinulle Aloxiä ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, voiko Aloxi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Aloxi rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos imetat.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua saattaa huimata tai väsyttää tämän lääkkeen antamisen jälkeen. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Aloxi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopullon kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aloxiä annetaan

Aloxiä antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja.

- Lääke annetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Aikuiset

- Aloxiin suositusannos on 250 mikrogrammaa.
- Se annetaan injektiona laskimoon.

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukausi - 17 vuotta)

- Lääkäri määrittää oikean annoksen kehonpainon perusteella.
- Enimmäisannos on 1 500 mikrogrammaa.
- Aloxi annetaan tiputuksena (hitaana infuusiona laskimoon).

Aloxia ei suositella annettavaksi solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei sinulle ole tarkoitus antaa toista solunsalpaajahoidojaksoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- allerginen reaktio – merkkejä voivat olla huulten, kasvojen, kielen tai nielun turvotus, hengitysvaikeudet tai tajunnan menetys sekä kutiava, paukamainen ihottuma (nokkosrokko). Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen; sitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta.

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Aikuiset

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- päänsärky, heitehuimaus
- ummetus, ripuli.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- laskimoiden värimuutos ja suurentuminen
- epätavallinen hyväntuulisuus tai ahdistuneisuus
- uneliaisuus tai nukkumisvaikeudet
- ruokahalun vähentyminen tai puute
- heikkous, väsymys, kuume tai flunssan kaltaiset oireet
- tunnottomuus, polttava, pistävä tai kutiava tunne iholla
- kutiava ihottuma
- näön heikkeneminen tai silmän ärtynisyys
- matkapahoinvointi
- korvan soiminen
- nikotus, ilmavaivat, suun kuivuminen tai ruoansulatusvaivat
- vatsakipu
- virtsaamisvaikeudet
- nivelkipu.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka näkyvät tutkimuksissa: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- korkea tai matala verenpaine

- epänormaali sydämen lyöntitiheys tai veren sydämeen virtauksen puute
- veren kaliumin epänormaalit korkeat tai matalat tasot
- verensokerin korkeat tasot tai sokeria virtsassa
- veren kalsiumin matalat tasot
- veren pigmenttibilirubiinin korkeat tasot
- tiettyjen maksaentsyymien korkeat tasot
- elektrokardiogrammissa esiintyvät poikkeamat (pidentynyt QT-aika).

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta

- Polttava tunne, kipu tai punoitus injektiokohdassa.

Lapset ja nuoret

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- päänsärky.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- heitehuimaus
- pakkoliikkeet
- poikkeava sydämen lyöntitiheys
- yskä tai hengenahdistus
- nenäverenvuoto
- kutiava ihottuma tai nokkosihottuma
- kuume
- kipu infuusiopaikassa.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aloxin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä injektio-pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Vain kertakäyttöä varten. Kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aloxi sisältää

- Vaikuttava aine on palonosetroni (hydrokloridina). Jokainen ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa palonosetronia. Jokainen 5 ml:n injektio-pullo liuosta sisältää 250 mikrogrammaa palonosetronia.
- Muut aineet ovat mannitoli, dinatriumedetaatti, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja vesi injektioita varten, natriumhydroksidi ja suolahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Aloxi injektioneste, liuos, on kirkas väritön liuos ja se toimitetaan pakkauksessa, jossa on yksi 5 ml liuosta sisältävä tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyyli-silikonoitu kumitulppa ja alumiinikorkki. Jokainen injektiopullo sisältää yhden annoksen.

Saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa, jotka sisältävät 5 ml liuosta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Aloxi 500 mikrogrammaa, pehmeät kapselit Palonosetroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aloxi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aloxia
3. Miten Aloxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aloxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aloxi on ja mihin sitä käytetään

Aloxi sisältää vaikuttavana aineena palonosetronia. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä serotoniiniantagonistit (5HT₃).

Aloxia käytetään syövän solunsalpaajahoidon yhteydessä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuisille.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä serotoniiniksi kutsutun kemikaalin toimintaa. Serotoniini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aloxia

Älä ota Aloxia, jos:

- olet allerginen palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Älä ota Aloxia, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Aloxia, jos:

- sinulla on suolitukos tai sinulla on aiemmin toistuvasti ollut ummetusta.
- sinulla tai suvussasi on aikaisemmin esiintynyt sydänvaivoja, kuten muutoksia sydämen sykkeessä (QT-ajan pidentymistä).
- tiettyjen suolojen kuten kaliumin tai magnesiumin pitoisuus veressäsi on poikkeava, eikä sitä ole hoidettu.

Lapset

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Aloxi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro heille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Masennus- tai ahdistuslääkkeet

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät mitä tahansa lääkkeitä masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon, mukaan lukien:

- SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami, essitalopraami
- SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät), kuten venlafaksiini, duloksetiini (saattavat johtaa serotoniinireyhtymän kehittymiseen; käytettävä varoen).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Aloxia.

Lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa sydämen sykkeeseen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät mitä tahansa sydämen sykkeeseen vaikuttavia lääkkeitä, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Aloxin kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- lääkkeet, joita käytetään sydänvaivojen hoitoon, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini
- lääkkeet, joita käytetään infektioiden hoitoon, kuten moksifloksasiini, erytromysiini
- lääkkeet, joita käytetään vakavien mielenterveyshäiriöiden hoitoon, kuten haloperidoli, klooripromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini
- domperidoni, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Aloxia, koska tällaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sykeongelmia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Aloxin kanssa.

Raskaus

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, lääkäri ei käytä Aloxia ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, voiko Aloxi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Aloxi rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua saattaa huimata tai väsyttää tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Aloxi sisältää sorbitolia ja voi sisältää pieniä määriä soijaa

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg sorbitolia (eräs sokeri) kapselia kohden. Jos lääkäri on kertonut sinulle, ettet siedä jotakin sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Aloxi saattaa sisältää pienen määrän soijasta peräisin olevaa lesitiiniä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä ota tätä lääkettä. Mene heti lääkäriin, jos havaitset merkkejä allergisesta reaktiosta. Näitä merkkejä voivat olla nokkosrokko, ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus ja joskus verenpaineen lasku.

3. Miten Aloxia otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi kapseli (500 mikrogrammaa).
- Kapselit otetaan tavallisesti noin 60 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.
- Tämän lääkkeen voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Aloxia ei suositella otettavaksi solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei sinulle ole tarkoitus antaa toista solunsalpaajahoidojaksoa.

Jos otat enemmän Aloxia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet ottaneesi enemmän lääkettä kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Jos unohdat ottaa Aloxia

On epätodennäköistä, että unohdat ottaa tätä lääkettä. Jos kuitenkin epäilet, että olet unohtanut ottaa annoksesi, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Jos lopetat Aloxin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa. Jos päätät olla ottamatta Aloxia (tai muita samankaltaisia lääkkeitä), solunsalpaajahoidosi aiheuttaa sinulle todennäköisesti pahoinvointia ja/tai oksentelua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- allerginen reaktio – merkkejä voivat olla huulten, kasvojen, kielen tai nielun turvotus, hengitysvaikeudet tai tajunnan menetys sekä kutiava, paukamainen ihottuma (nokkosrokko). Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen; sitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta.

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- päänsärky.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- univaikeudet
- hengästyneisyys
- silmien turvotus
- sydämen epänormaalit sähköimpulssit
- ummetus
- pahoinvointi
- veren pigmenttibilirubiinin korkeat tasot (maksaongelmien merkki)
- lihaskipu.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aloxin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aloxi sisältää

- Vaikuttava aine on palonosetroni. Yksi kapseli sisältää 500 mikrogrammaa palonosetronia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat glyserolimonokaprylokaproaatti (tyyppi I), polyglyseroliioleaatti, glyseroli, puhdistettu vesi, butyylihydroksianisoli, gelatiini, sorbitoli, titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Aloxi 500 mg pehmeät kapselit ovat yksivärisiä, vaalean beigen värisiä, läpinäkymättömiä, pyöreähköjä tai soikeita pehmeitä kapseleita, jotka sisältävät kirkasta kellertävää liuosta. Ne ovat saatavana polyamidi-/alumiini-/PVC -läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät joko yhden tai viisi kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.