

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aloxi 250 mikrograma otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).
Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aloxi je u odraslih indiciran za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom karcinoma,
- sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma.

Aloxi je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih za:

- sprječavanje akutne mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom karcinoma i za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Aloxi treba primjenjivati samo prije kemoterapije. Ovaj lijek treba davati zdravstveni radnik pod odgovarajućim liječničkim nadzorom.

Doziranje

Odrasli

Doza od 250 mikrograma palonozetrona daje se u obliku jedne intravenske bolus injekcije, približno 30 minuta prije početka kemoterapije. Aloxi treba ubrizgati tijekom 30 sekundi.

Djelotvornost lijeka Aloxi u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih visoko emetogenom kemoterapijom može se povećati dodatnom primjenom kortikosteroida prije kemoterapije.

Starije osobe

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina):

Doza od 20 mikrograma/kg palonozetrona (maksimalna ukupna doza ne smije prelaziti 1500 mikrograma) daje se u obliku jedne intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta, s početkom od približno 30 minuta prije početka kemoterapije.

Sigurnost primjene i djelotvornost Aloxija u djece mlađe od 1 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Postoje ograničeni podaci o primjeni Aloxija za sprječavanje mučnine i povraćanja u djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Ne postoje podaci o bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska sadržaja kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili sa znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati. Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 750 mikrograma, zabilježena su dva slučaja konstipacije s fekalnom impakcijom, koja su zahtijevala hospitalizaciju.

Pri svim ispitivanjima dozama, palonozetron nije izazvao klinički značajno produljenje QTc intervala. Temeljito ispitivanje upravo QT/QTc intervala, provedeno je u zdravih dobrovoljaca kako bi se dobili definitivni podaci o učinku palonozetrona na QT/QTc (vidjeti dio 5.1).

Međutim, kao i za druge antagoniste 5-HT₃, potreban je oprez pri primjeni palonozetrona u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala ili je vjerojatno da će se ono u njih pojaviti. To uključuje bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, nepravilnostima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili nepravilnosti elektrolita. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ukloniti prije primjene antagonista 5-HT₃.

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninskom sindromu.

Aloxi se ne smije primjenjivati za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije, osim ako je to povezano sa sljedećom primjenom kemoterapije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Palonozetron se uglavnom metabolizira pomoću enzima CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira ni ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Kemoterapeutici

U nekliničkim ispitivanjima, palonozetron nije inhibirao antitumorsku aktivnost pet testiranih kemoterapeutika (cisplatin, ciklofosfamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

Metoklopramid

U kliničkom ispitivanju nije ustanovljena značajna farmakokinetička interakcija između jedne intravenske doze palonozetrona i koncentracije oralnog metoklopramida, inhibitora CYP2D6, u stanju dinamičke ravnoteže.

Induktori i inhibitori CYP2D6

U farmakokinetičkoj analizi populacije pokazalo se da ne postoji značajan učinak na klirens palonozetrona kada je primijenjen s induktorima CYP2D6 (deksametazon i rifampicin) i inhibitorima (uključujući amjodaron, celekoksib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin).

Kortikosteroidi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s kortikosteroidima.

Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičnih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Drugi lijekovi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s analgeticima, antiemeticima/sredstvima protiv mučnine, spazmoliticima i antikolinergičkim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonozetronu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Nema iskustva s palonozetronom u trudnoći u ljudi. Stoga palonozetron ne smiju uzimati trudnice, osim ako liječnik smatra da je to prijeko potrebno.

Dojenje

S obzirom da ne postoje podaci o izlučivanju palonozetrona u majčino mlijeko, za vrijeme terapije treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema podataka o učinku palonozetrona na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Budući da palonozetron može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba na to upozoriti kada upravljaju vozilima ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima u odraslih s dozom od 250 mikrograma (ukupno 633 bolesnika) najčešće opažene nuspojave, barem moguće povezane s primjenom lijeka Aloxi, bile su glavobolja (9%) i konstipacija (5%).

U kliničkim ispitivanjima opažene su sljedeće nuspojave koje su možda ili vjerojatno bile povezane s primjenom lijeka Aloxi. Klasificirane su kao česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Vrlo rijetke nuspojave ($< 1/10\ 000$) bile su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svake skupine svrstane po učestalosti, nuspojave koje slijede navedene su redoslijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Česte nuspojave ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) | Manje česte nuspojave ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) | Vrlo rijetke nuspojave^o ($< 1/10\ 000$) |
|--|---|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | | | Preosjetljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije i šok |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | Hiperkalijemija, metabolički poremećaji, hipokalcijemija, hipokalijemija, anoreksija, hiperglikemija, smanjeni apetit | |
| Psijatrijski poremećaji | | Anksioznost, euforično raspoloženje | |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja Vrtoglavica | Somnolencija, nesanica, parestezija, hipersomnija, periferna osjetilna neuropatija | |
| Poremećaji oka | | Nadraženost očiju, ambliopija | |
| Poremećaji uha i labirinta | | Bolest kretanja, tinitus | |
| Srčani poremećaji | | Tahikardija, bradikardija, ekstrasistole, ishemija miokarda, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, supraventrikularne ekstrasistole | |
| Krvožilni poremećaji | | Hipotenzija, hipertenzija, diskoloracija vena, distenzija vena | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | | Štucanje | |
| Poremećaji probavnog sustava | Zatvor Proljev | Dispepsija, bol u donjem dijelu trbuha, bol u gornjem dijelu trbuha, suha usta, flatulencija | |
| Poremećaji jetre i žuči | | Hiperbilirubinemija | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijski dermatitis, pruritički osip | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | Artralgija | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | Urinarna retencija, glikozurija | |

| Klasifikacija organskih sustava | Česte nuspojave (≥1/100 i <1/10) | Manje česte nuspojave (≥1/1000 i <1/100) | Vrlo rijetke nuspojave° (<1/10 000) |
|---|--|---|---|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | Astenija, pireksija, umor, osjećaj vrućine, simptomi slični gripi | Reakcija na mjestu uboda* |
| Pretrage | | Povišene transaminaze, produljen QT elektrokardiograma | |

° Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

*Uključuje sljedeće: žarenje, induracija, nelagoda i bol

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima sprječavanja mučnine i povraćanja izazvanih umjereno ili visoko emetogenom kemoterapijom, 402 bolesnika primila su jednu dozu palonozetrona (3, 10 ili 20 µg/kg). Za palonozetron su zabilježene sljedeće česte ili manje česte nuspojave, a učestalost nijedne od njih nije bila veća od 1%.

| Klasifikacija organskih sustava | Česte nuspojave (≥1/100 i <1/10) | Manje česte nuspojave (≥1/1000 i <1/100) |
|--|--|---|
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | Omaglica, diskinezija |
| Srčani poremećaji | | Produljen QT elektrokardiograma, poremećaj provodljivosti, sinusna tahikardija |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | | Kašalj, dispneja, epistaksa |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijski dermatitis, pruritus, kožni poremećaj, urtikarija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | Pireksija, bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, bol |

Nuspojave su procijenjene u pedijatrijskih bolesnika koji su primali palonozetron do 4 kemoterapijska ciklusa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U kliničkim ispitivanjima u odraslih korištene su doze do 6 mg. Skupina koja je primala najveću dozu pokazala je sličnu učestalost nuspojava kao i skupine koje su primale druge doze, a odgovori na dozu nisu opaženi. U vrlo malo vjerojatnom slučaju predoziranja Aloxiem, treba pristupiti potpurnom liječenju. Ispitivanja dijalize nisu bila provedena, međutim, zbog velikog volumena distribucije, dijaliza se ne čini djelotvornim liječenjem za predoziranje lijekom Aloxi.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i sredstva protiv mučnine, antagonisti serotonina (5HT₃).
ATK oznaka: A04AA05.

Palonozetron je selektivni antagonist visokog afiniteta za 5HT₃ receptor.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na ukupno 1132 bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≤ 50 mg/m², karboplatin, ciklofosfamid ≤ 1500 mg/m² i doksorubicin >25 mg/m², uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg (poluvijek 4 sata) ili dolazetronom 100 mg (poluvijek 7,3 sata) primijenjeno intravenski na dan 1, bez deksametazona.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na ukupno 667 bolesnika na visoko emetogenoj kemoterapiji koja je uključivala cisplatin ≥ 60 mg/m², ciklofosfamid >1500 mg/m² i dakarbazin, uspoređivan je palonozetron 250 mikrograma i 750 mikrograma s ondanzetronom 32 mg primijenjeno intravenski na dan 1. Prije kemoterapije, u 67% bolesnika profilaktički je primijenjen deksametazon.

Ključna ispitivanja nisu bila osmišljena da bi procijenila djelotvornost palonozetrona u odgođenom početku mučnine i povraćanja. Antiemetička aktivnost promatrana je u trajanju 0-24 sata, 24-120 sati i 0-120 sati. Rezultati ispitivanja umjereno emetogene kemoterapije i ispitivanja visoko emetogene kemoterapije sažeto su prikazani u tablicama koje slijede.

Palonozetron nije bio inferioran u usporedbi s usporednim lijekovima u akutnoj fazi emeze u umjereno i visoko emetogenim okolnostima.

Iako se u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije pokazala usporedna djelotvornost palonozetrona u više ciklusa, 875 bolesnika uključena u tri ispitivanja faze 3 nastavila su sudjelovati u otvorenom ispitivanju sigurnosti i liječeni su palonozetronom 750 mikrograma do 9 dodatnih ciklusa kemoterapije. Sveukupna sigurnost održavana je tijekom svih ciklusa.

Tablica 1: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron

| | Aloxi 250 mikrograma (n = 189) | Ondanzetron 32 miligrama (n = 185) | Delta | |
|--|--------------------------------------|--|-------|---------------------------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5%-tni CI^b |
| 0 – 24 sata | 81,0 | 68,6 | 12,4 | [1,8%, 22,8%] |
| 24 – 120 sati | 74,1 | 55,1 | 19,0 | [7,5%, 30,3%] |
| 0 – 120 sati | 69,3 | 50,3 | 19,0 | [7,4%, 30,7%] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 76,2 | 65,4 | 10,8 | NS |
| 24 – 120 sati | 66,7 | 50,3 | 16,4 | 0,001 |
| 0 – 120 sati | 63,0 | 44,9 | 18,1 | 0,001 |

| | Aloxi 250 mikrograma (n = 189) % | Ondanzetron 32 miligrama (n = 185) % | Delta % | |
|--|---|---|------------|---------------------------------|
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 60,3 | 56,8 | 3,5 | NS |
| 24 – 120 sati | 51,9 | 39,5 | 12,4 | NS |
| 0 – 120 sati | 45,0 | 36,2 | 8,8 | NS |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između lijeka Aloxi i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 2: Postotak bolesnika^a s odgovorom po skupinama liječenja i fazi u ispitivanju umjereno emetogene kemoterapije u odnosu na dolazetron

| | Aloxi 250 mikrograma (n = 185) % | Dolazetron 100 miligrama (n = 191) % | Delta % | |
|--|---|---|------------|---------------------------------|
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5%-tni CI^b |
| 0 – 24 sata | 63,0 | 52,9 | 10,1 | [-1,7%, 21,9%] |
| 24 – 120 sati | 54,0 | 38,7 | 15,3 | [3,4%, 27,1%] |
| 0 – 120 sati | 46,0 | 34,0 | 12,0 | [0,3%, 23,7%] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 57,1 | 47,6 | 9,5 | NS |
| 24 – 120 sati | 48,1 | 36,1 | 12,0 | 0,018 |
| 0 – 120 sati | 41,8 | 30,9 | 10,9 | 0,027 |
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 48,7 | 41,4 | 7,3 | NS |
| 24 – 120 sati | 41,8 | 26,2 | 15,6 | 0,001 |
| 0 – 120 sati | 33,9 | 22,5 | 11,4 | 0,014 |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između lijeka Aloxi i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Tablica 3: Postotak bolesnika^a s odgovorom prema skupinama liječenja i fazi u ispitivanju visoko emetogene kemoterapije u odnosu na ondanzetron

| | Aloxi 250 mikrograma (n = 223) | Ondanzetron 32 miligrama (n = 221) | Delta | |
|--|--------------------------------------|--|-------|---------------------------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | | 97,5%-tni CI^b |
| 0 – 24 sata | 59,2 | 57,0 | 2,2 | [-8,8%, 13,1%] |
| 24 – 120 sati | 45,3 | 38,9 | 6,4 | [-4,6%, 17,3%] |
| 0 – 120 sati | 40,8 | 33,0 | 7,8 | [-2,9%, 18,5%] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 56,5 | 51,6 | 4,9 | NS |
| 24 – 120 sati | 40,8 | 35,3 | 5,5 | NS |
| 0 – 120 sati | 37,7 | 29,0 | 8,7 | NS |
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | | p-vrijednost^c |
| 0 – 24 sata | 53,8 | 49,3 | 4,5 | NS |
| 24 – 120 sati | 35,4 | 32,1 | 3,3 | NS |
| 0 – 120 sati | 33,6 | 32,1 | 1,5 | NS |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između lijeka Aloxi i usporednog lijeka.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,05$.

Učinak palonozetrona na krvni tlak, brzinu srčanih otkucaja i parametre EKG-a uključujući QTc bio je usporediv s učinkom ondanzetrona i dolazetrona u kliničkim ispitivanjima kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja. U nekliničkim ispitivanjima palonozetron ima sposobnost blokade ionskih kanala uključenih u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te može produljiti trajanje akcijskog potencijala.

Učinak palonozetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, usporednom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom ispitivanju u odraslih muškaraca i žena. Cilj je bio procijeniti učinke i.v. primijenjenog palonozetrona u jednostrukim dozama od 0,25, 0,75 ili 2,25 mg na EKG 221 zdravog ispitanika. Ispitivanjem nije ustanovljen učinak na trajanje intervala QT/QTc, a također ni na bilo koji drugi interval EKG-a pri dozama do 2,25 mg. Nisu se pokazale klinički značajne promjene na brzinu srčanih otkucaja, atrioventrikularnu (AV) provodljivost i srčanu repolarizaciju.

Pedijatrijska populacija

Sprječavanje kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV):

Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ispitivane su u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 72 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (12 bolesnika), 2 do 11 godina (31 bolesnik) i 12 do 17 godina (29 bolesnika) koji su primali visoko ili umjereno emetogenu kemoterapiju. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni uz jednu primijenjenu dozu. Varijabla primarne djelotvornosti bila je udio bolesnika s potpunim odgovorom (CR (engl. *complete response*)), definiranim kao nepostojanje emetičke epizode i bez simptomatskog lijeka) tijekom prvih 24 sata nakon početka primjene kemoterapije. Djelotvornost nakon palonozetrona 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u usporedbi s palonozetronom 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bila je 54,1% odnosno 37,1%.

Djelotvornost Aloxijsa u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti u kojemu se jedna intravenska infuzija palonozetrona uspoređivala s intravenskim režimom ondanzetrona. Ukupno 493 pedijatrijska bolesnika u dobi od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umjereno (69,2%) ili visoko emetogenu kemoterapiju (30,8%), liječena su palonozetronom u dozi od 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (najviše

0,75 mg), palonozetronom u dozi od 20 µg/kg (najviše 1,5 mg) ili ondanzetronom (3 x 0,15 mg/kg , najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta prije početka emetogene kemoterapije u 1. ciklusu. Većina bolesnika u svim terapijskim skupinama prethodno je primala kemoterapiju (78,5%). Primijenjene emetogene kemoterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin i daunorubicin. Uz kemoterapiju u 55% bolesnika primijenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod djelotvornosti bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa kemoterapije, definiran kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog lijeka u prva 24 sata nakon početka kemoterapije. Djelotvornost se temeljila na dokazivanju neinferiornosti intravenski primijenjenog palonozetrona u usporedbi s intravenskim ondanzetronom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5%, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonozetron minus intravenski ondanzetron, bila veća od -15%. U skupinama koje su primale palonozetron 10 µg/kg i 20 µg/kg te u skupini koja je primala ondanzetron, udio bolesnika s potpunim odgovorom CR_{0-24h} bio je 54,2%, 59,4% i 58,6%. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5% (Mantel-Haenszelov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR_{0-24h} između palonozetrona u dozi od 20 µg/kg i ondanzetrona iznosio [-11,7%, 12,4%], doza palonozetrona od 20 µg/kg dokazala je neinferiornost prema ondanzetronu.

Iako je ovo ispitivanje pokazalo da je za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom pedijatrijskim bolesnicima potrebna veća doza palonozetrona nego odraslim bolesnicima, profil sigurnosti podudara se s profilom ustanovljenim u odraslih (vidjeti dio 4.8). Farmakokinetičke informacije navedene su u dijelu 5.2.

Sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV)

Provedena su dva pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 1 µg/kg i 3 µg/kg uspoređivala se u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 150 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (7 bolesnika), 2 do 11 godina (96 bolesnika) i 12 do 16 godina (47 bolesnika) koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni u jednoj ispitivanoj skupini. Udio bolesnika bez emeze u trajanju od 0-72 sata poslije operacije bio je sličan nakon primjene palonozetrona 1 µg/kg ili 3 µg/kg (88% naspram 84%).

Drugo pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, randomizirano ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom, provedeno na usporednim skupinama, u kojemu se jedna doza i.v. palonozetrona (1 µg/kg, najviše 0,075 mg) uspoređivala s i.v. ondanzetronom. Sudjelovalo je ukupno 670 pedijatrijskih kirurških bolesnika u dobi od 30 dana do 16,9 godina. Primarni ishod djelotvornosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primjene antiemetičkog simptomatskog lijeka) tijekom prva 24 sata poslije operacije bilo je postignuto u 78,2% bolesnika u skupini koja je primala palonozetron i 82,7% u skupini koja je primala ondanzetron. Uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od -10%, prema Mantel-Haenszelovom statističkom intervalu pouzdanosti za neinferiornost prilagođenom za slojeve za razliku u primarnom ishodu, potpuni odgovor (CR), bio je [-10,5, 1,7%]; dakle, neinferiornost nije dokazana. Ni u jednoj liječenoj skupini nije bila ugrožena sigurnost.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, poslije početnog pada koncentracije u plazmi slijedi sporo izlučivanje iz tijela s prosječnim terminalnim poluvijekom eliminacije od otprilike 40 sati. U zdravih ispitanika i u bolesnika s karcinomom, prosječna maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC_{0-∞}) obično su proporcionalne dozi u rasponu doze od 0,3–90 µg/kg.

U 11 bolesnika s rakom testisa, nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jednom svaki drugi dan kroz 3 doze, prosječna vrijednost (± SD) porasta koncentracije u plazmi od 1. dana do 5. dana iznosila je 42 ± 34%. Nakon intravenske primjene palonozetrona 0,25 mg jedanput na dan

tijekom 3 dana u 12 zdravih ispitanika, prosječna vrijednost (\pm SD) porasta koncentracije palonozetrona u plazmi od 1. do 3. dana iznosila je $110 \pm 45\%$.

Farmakokinetičke simulacije pokazuju da je sveukupna izloženost ($AUC_{0-\infty}$) dozi od 0,25 mg palonozetrona intravenski primijenjenog jedanput na dan tijekom 3 uzastopna dana, bila slična jednoj intravenskoj dozi od 0,75 mg, iako je C_{max} jedne doze od 0,75 mg bio viši.

Distribucija

Palonozetron se u preporučenoj dozi naširoko raspodjeljuje po tijelu, uz volumen distribucije od približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62% palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Palonozetron se izlučuje dvojnim putem; oko 40% uklanja se bubregom a približno 50% metaboliziranog lijeka tvori dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1% djelovanja palonozetrona kao antagonista 5HT₃ receptora. Metabolička *in vitro* ispitivanja pokazala su da je u metabolizam palonozetrona uključen enzim CYP2D6, a u manjoj mjeri izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2. Međutim, klinički farmakokinetički parametri između sporih i brzih metabolizatora supstrata CYP2D6 nisu značajno različiti. Palonozetron ne inhibira i ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon jedne intravenske doze od 10 mikrograma/kg [¹⁴C]-palonozetrona, otprilike 80% doze izluči se unutar 144 sata u mokraći, pri čemu palonozetron predstavlja približno 40% primijenjene doze kao nepromijenjena djelatna tvar. U zdravih ispitanika, nakon jedne intravenske primjene u bolusu, ukupni tjelesni klirens palonozetrona iznosio je 173 ± 73 ml/min a bubrežni klirens bio je 53 ± 29 ml/min. Nizak ukupni tjelesni klirens i veliki volumen distribucije rezultirao je terminalnim poluvijekom eliminacije u plazmi od približno 40 sati. Deset posto bolesnika ima terminalni poluvijek eliminacije dulji od 100 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

Dob ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. U bolesnika starije dobi nije potrebno prilagođavanje doze.

Spol

Spol ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na spol.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za jednu i.v. dozu Aloxijsa dobiveni su iz podskupine pedijatrijskih bolesnika s karcinomom (n = 280) koji su primili 10 μ g/kg ili 20 μ g/kg. Kada je doza povećana s 10 μ g/kg na 20 μ g/kg opažen je porast srednje vrijednosti AUC-a proporcionalan dozi. Nakon jednokratne intravenske infuzije Aloxijsa u dozi od 20 μ g/kg, vršne koncentracije u plazmi (C_T) zabilježene na kraju 15-minutne infuzije bile su visoko varijabilne u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi <6 godina kretale su se u nižim vrijednostima nego u starijih pedijatrijskih bolesnika. Medijan poluvijeka iznosio je 29,5 sati u svim dobnim skupinama i nakon primjene doze od 20 μ g/kg raspon mu je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim dobnim skupinama.

Ukupni tjelesni klirens (l/h/kg) u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina bio je sličan onome u zdravih odraslih osoba. Nije bilo prividnih razlika u volumenu distribucije kada je izražen u l/kg.

Tablica 4: Farmakokinetički parametri u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije Aloxija u dozi od 20 µg/kg tijekom 15 minuta i u odraslih bolesnika s karcinomom koji su primili palonozetron u dozi od 3 i 10 µg/kg u intravenskoj bolus injekciji

| | Pedijatrijski bolesnici s karcinomom ^a | | | | Odrasli bolesnici s karcinomom ^b | |
|---|---|-----------------|----------------|-----------------|---|----------------|
| | < 2 god | 2 do < 6 god | 6 do < 12 god | 12 do < 17 god | 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} , sati | 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 |
| Klirens ^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) |
| Volumen distribucije ^{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 Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za t_{1/2} koji je medijan vrijednosti.

^b Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

^c Klirens i volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika izračunati su prilagođeno za težinu, kombinirano za obje dozne skupine od 10 µg/kg i 20 µg/kg. Za odrasle bolesnike različite razine doza naznačene su u naslovima stupaca.

^d Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) naveden je za pedijatrijske bolesnike s karcinomom, a konačni volumen distribucije (V_z) za odrasle bolesnike s karcinomom.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Teška oštećenja smanjuju bubrežni klirens, međutim, ukupni tjelesni klirens u tih bolesnika sličan je onome u zdravih ispitanika. Prilagođavanje doze za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno. Ne postoje farmakokinetički podaci za bolesnike na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i prosječna sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, smanjenje doze nije potrebno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6).

Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (jedna doza najmanje 30 puta veća od doze primijenjene u terapijske svrhe u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine prouzročile

su povećanu učestalost tumora jetre, neoplazme endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi) i tumore kože u štakora ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu potpuno poznati, ali budući da se radi o visokim dozama a Aloxi je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnima za kliničku uporabu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Dinatrijev edetat
Natrijev citrat
Citratna kiselina hidrat
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

5 godina
Nakon otvaranja bočice, otopinu odmah upotrijebite, a svu neiskorištenu otopinu zbrinite.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tip I sa silikoniziranim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskom kapicom.
Dostupan je u pakiranju od 1 bočice koja sadrži 5 ml otopine.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Samo za jednokratnu uporabu, neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/306/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. ožujka 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aloxi 500 mikrograma meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 500 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Pomoćne tvari:

Jedna kapsula sadrži 7 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Glatka, svijetlo bež, neprozirna, okrugla do ovalna, meka želatinska kapsula ispunjena bistrom žućkastom otopinom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aloxi je u odraslih indiciran za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Aloxi treba primjenjivati samo prije kemoterapije.

Doziranje

Odrasli

Doza od 500 mikrograma palonozetrona primijenjenog oralno otprilike jedan sat prije početka kemoterapije.

Starija populacija

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost Aloxijsa u djece nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Ne postoje podaci o bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Aloxi se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska sadržaja kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili sa znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati. Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 750 mikrograma, zabilježena su dva slučaja konstipacije s fekalnom impakcijom, koja su zahtijevala hospitalizaciju.

Pri svim ispitivanim dozama, palonozetron nije izazvao klinički značajno produljenje QTc intervala. Temeljito ispitivanje upravo QT/QTc intervala, provedeno je u zdravih dobrovoljaca kako bi se dobili definitivni podaci o učinku palonozetrona na QT/QTc (vidjeti dio 5.1).

Međutim, kao i za druge antagoniste 5-HT₃, potreban je oprez pri primjeni palonozetrona u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala ili je vjerojatno da će se ono u njih pojaviti. To uključuje bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, nepravilnostima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili nepravilnosti elektrolita. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ukloniti prije primjene antagonista 5-HT₃.

Bilo je izvješća o razvoju serotonininskog sindroma uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma sličnih serotoninском sindromu.

Aloxi se ne smije primjenjivati za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije, osim ako je to povezano sa sljedećom primjenom kemoterapije.

Aloxi sadrži sorbitol. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Aloxi kapsule mogu također sadržavati lecitin u tragovima dobiven od soje. Stoga bi bolesnike za koje se zna da su preosjetljivi na kikiriki ili soju, trebalo pomno nadzirati zbog znakova alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Palonozetron se uglavnom metabolizira pomoću enzima CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira ni ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Kemoterapeutici

U nekliničkim ispitivanjima, palonozetron nije inhibirao antitumorsku aktivnost pet testiranih kemoterapeutika (cisplatin, ciklofosamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

Metoklopramid

U kliničkom ispitivanju nije ustanovljena značajna farmakokinetička interakcija između jedne intravenske doze palonozetrona i koncentracije oralnog metoklopramida, inhibitora enzima CYP2D6, u stanju dinamičke ravnoteže.

Induktori i inhibitori CYP2D6

U farmakokinetičkoj analizi populacije pokazalo se da ne postoji značajan učinak na klirens palonozetrona kada je primijenjen s induktorima CYP2D6 (deksametazon i rifampicin) i inhibitorima (uključujući amjodaron, celekoksib, klorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin).

Kortikosteroidi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s kortikosteroidima.

Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o razvoju serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičnih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Drugi lijekovi

Palonozetron se sigurno primjenjivao s analgeticima, antiemeticima/sredstvima protiv mučnine, spazmoliticima i antikolinergičkim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti palonozetronu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Nema iskustva s palonozetronom u trudnoći u ljudi. Stoga palonozetron ne smiju uzimati trudnice, osim ako liječnik smatra da je to prijeko potrebno.

Dojenje

S obzirom da ne postoje podaci o izlučivanju palonozetrona u majčino mlijeko, za vrijeme terapije treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema podataka o učinku palonozetrona na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Budući da palonozetron može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba na to upozoriti kada upravljaju vozilima ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima s dozom od 500 mikrograma (ukupno 161 bolesnik) najčešće opažena nuspojava, barem moguće povezana s lijekom Aloxi, bila je glavobolja (3,7%).

U kliničkim ispitivanjima, opažene su sljedeće nuspojave koje su možda ili vjerojatno bile povezane s primjenom lijeka Aloxi. Klasificirane se kao česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

| Klasifikacija organskih sustava | Česte nuspojave | Manje česte nuspojave |
|--|-----------------|---|
| Psihijatrijski poremećaji | | Nesanica |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | |
| Poremećaji oka | | Oticanje očiju |
| Srčani poremećaji | | Atrioventrikularni blok prvog stupnja, atrioventrikularni blok drugog stupnja |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | Dispneja |
| Poremećaji probavnog sustava | | Konstipacija, mučnina |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | Mijalgija |
| Pretrage | | Povišen bilirubin u krvi |

Nakon stavljanja lijeka u promet, reakcije preosjetljivosti pojavile su se u vrlo rijetkim slučajevima (<1/10 000) primjene otopine palonozetrona za intravensku uporabu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema zabilježenih slučajeva predoziranja.

U kliničkim ispitivanjima korištene su doze do 6 mg. Skupina koja je primala najveću dozu pokazala je sličnu učestalost nuspojava kao i skupine koje su primale druge doze, a odgovori na dozu nisu opaženi. U vrlo malo vjerojatnom slučaju predoziranja Aloxiem, treba pristupiti potpornom liječenju. Ispitivanja dijalize nisu bila provedena, međutim, zbog velikog volumena distribucije, dijaliza se ne čini djelotvornim liječenjem za predoziranje lijekom Aloxi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i sredstva protiv mučnine, antagonisti serotonina (5HT₃), ATK oznaka: A04AA05.

Palonozetron je selektivni antagonist visokog afiniteta za 5HT₃ receptor.

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s aktivnom kontrolom, 635 bolesnika primalo je umjereno emetogenu kemoterapiju protiv karcinoma. Jednostruke doze kapsula oralnog palonozetrona od 250 mikrograma, 500 mikrograma ili 750 mikrograma davane jedan sat prije umjereno emetogene kemoterapije, uspoređene su s jednom dozom od 250 mikrograma Aloxi intravenski primijenjenog 30 minuta prije kemoterapije. Uz liječenja koja su im dodijeljena, bolesnici su randomizirani za deksametazon ili placebo. Većina bolesnika u ispitivanju bile su žene (73%), bjelkinje (69%) i do tada nisu primale kemoterapiju (59%). Antiemetička aktivnost promatrana je tijekom 0-24 sata, 24-120 sati i 0-120 sati.

Djelotvornost se temeljila na pokazivanju neinferiornosti doza oralnog palonozetrona u usporedbi s odobrenom intravenskom formulacijom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica dvostranog 98,3%-tnog intervala pouzdanosti za razliku u stopama potpunog odgovora na dozu oralnog palonozetrona, nakon oduzimanja odobrene intravenske formulacije bila veća od -15%. Granica neinferiornosti bila je 15%.

Kao što je prikazano u tablici 1, oralne kapsule lijeka Aloxi od 500 mikrograma pokazale su neinferiornost prema aktivnom usporednom lijeku za vrijeme razdoblja od 0 do 24 sata; međutim, u vremenu od 24 do 120 sati, neinferiornost nije ustanovljena.

Iako u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije dokazana usporedna djelotvornost palonozetrona u više ciklusa, 217 bolesnika bilo je uključeno u multicentrično, otvoreno ispitivanje sigurnosti primjene te su liječeni kapsulama palonozetrona od 750 mikrograma do 4 ciklusa kemoterapije u ukupno 654 kemoterapijskih ciklusa. Osim toga, približno 74% bolesnika primilo je jednu oralnu ili intravensku dozu deksametazona 30 minuta prije kemoterapije. Potpuni odgovor formalno nije bio procijenjen za ponovljeni ciklus primjene. Međutim, antiemetički je učinak bio uglavnom sličan za interval 0-24 sata tijekom uzastopno ponavljanih ciklusa, a sveukupna sigurnost održavana je tijekom svih ciklusa.

Tablica 1: Udio bolesnika^a s odgovorom prema skupini liječenja i fazi

| | Aloxi oralno 500 mikrograma (n = 160) | Aloxi intravenski 250 mikrograma (n = 162) | Delta | |
|--|---|--|---------------------------------|-----------------|
| | % | % | % | |
| Potpuni odgovor (bez emeze i bez simptomatskog lijeka) | | | 98,3%-tni CI^b | |
| 0 – 24 sata | 76,3 | 70,4 | 5,9 | [-6,5%, 18,2%] |
| 24 – 120 sati | 62,5 | 65,4 | -2,9 | [-16,3%, 10,5%] |
| 0 – 120 sati | 58,8 | 59,3 | -0,5 | [-14,2%, 13,2%] |
| Potpuna kontrola (potpuni odgovor i ne više od blage mučnine) | | | p-vrijednost^c | |
| 0 – 24 sata | 74,4 | 68,5 | 5,9 | NS |
| 24 – 120 sati | 56,3 | 62,3 | -6,0 | NS |
| 0 – 120 sati | 52,5 | 56,2 | -3,7 | NS |
| Bez mučnine (Likertova ljestvica) | | | p-vrijednost^c | |
| 0 – 24 sata | 58,8 | 57,4 | 1,4 | NS |
| 24 – 120 sati | 49,4 | 47,5 | 1,9 | NS |
| 0 – 120 sati | 45,6 | 42,6 | 3,0 | NS |

^a Kohorta s namjerom liječenja.

^b Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost. Donja granica veća od -15% pokazuje neinferiornost između oralnog Aloxijsa i intravenskog usporednog Aloxijsa.

^c Hi-kvadrat test. Razina značajnosti pri $\alpha = 0,0167$ (prilagođena za višestruke usporedbe).

U nekliničkim ispitivanjima palonozetron ima sposobnost blokade ionskih kanala uključenih u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te može produljiti trajanje akcijskog potencijala. Učinak palonozetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, usporednom placebom i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom ispitivanju u odraslih muškaraca i žena. Cilj je bio procijeniti učinke i.v. primijenjenog palonozetrona u jednostrukim dozama od 0,25, 0,75 ili 2,25 mg na EKG 221 zdravog ispitanika. Ispitivanjem nije ustanovljen učinak na trajanje intervala QT/QTc, a također ni na bilo koji drugi interval EKG-a pri dozama do 2,25 mg. Nisu se pokazale klinički značajne promjene na brzinu srčanih otkucaja, atrioventrikularnu (AV) provodljivost i srčanu repolarizaciju.

Pedijatrijska populacija

Sprječavanje kemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV):

Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 3 µg/kg i 10 µg/kg ispitivane su u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 72 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (12 bolesnika), 2 do 11 godina (31 bolesnik) i 12 do 17 godina (29 bolesnika), koji su primali visoko ili umjereno emetogenu kemoterapiju. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni uz jednu primijenjenu dozu. Varijabla primarne djelotvornosti bila je udio bolesnika s potpunim odgovorom (CR (engl. *complete response*), definiranim kao nepostojanje emetičke epizode i bez simptomatskog lijeka) tijekom prvih 24 sata nakon početka primjene kemoterapije. Djelotvornost nakon palonozetrona 10 µg/kg u usporedbi s palonozetronom 3µg/kg bila je 54,1% odnosno 37,1%.

Djelotvornost Aloxija u sprječavanju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom pokazala se u drugom ključnom ispitivanju neinferiornosti u kojemu se jedna intravenska infuzija palonozetrona uspoređivala s intravenskim režimom ondanzetrona. Ukupno 493 pedijatrijska bolesnika u dobi od 64 dana do 16,9 godina, koja su primala umjereno (69,2%) ili visoko emetogenu kemoterapiju (30,8%), liječena su palonozetronom u dozi od 10 µg/kg (najviše 0,75 mg), palonozetronom u dozi od 20 µg/kg (najviše 1,5 mg) ili ondanzetronom (3 x 0,15 mg/kg, najveća ukupna doza 32 mg) 30 minuta prije početka emetogene kemoterapije u 1. ciklusu. Većina bolesnika u svim terapijskim skupinama prethodno je primala kemoterapiju (78,5%). Primijenjene emetogene kemoterapije uključivale su doksorubicin, ciklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, daktinomicin, karboplatin i daunorubicin. Uz kemoterapiju u 55% bolesnika primijenjeni su adjuvantni kortikosteroidi, uključujući deksametazon. Primarni ishod djelotvornosti bio je potpuni odgovor u akutnoj fazi prvog ciklusa kemoterapije, definiran kao izostanak povraćanja, bez dizanja želuca i bez simptomatskog lijeka u prva 24 sata nakon početka kemoterapije. Djelotvornost se temeljila na dokazivanju neinferiornosti intravenski primijenjenog palonozetrona u usporedbi s intravenskim ondanzetronom. Kriteriji neinferiornosti bili su ispunjeni ako je donja granica intervala pouzdanosti od 97,5%, za razliku u stopama potpunog odgovora za intravenski palonozetron minus intravenski ondanzetron, bila veća od -15%. U skupinama koje su primale palonozetron 10 µg/kg i 20 µg/kg te u skupini koja je primala ondanzetron, udio bolesnika s potpunim odgovorom CR_{0-24h} bio je 54,2%, 59,4% i 58,6%. Budući da je interval pouzdanosti od 97,5% (Mantel-Haenszelov test prilagođen za slojeve) za razliku u CR_{0-24h} između palonozetrona u dozi od 20 µg/kg i ondanzetrona iznosio [-11,7%, 12,4%], doza palonozetrona od 20 µg/kg dokazala je neinferiornost prema ondanzetronu.

Iako je ovo ispitivanje pokazalo da je za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom pedijatrijskim bolesnicima potrebna veća doza palonozetrona nego odraslim bolesnicima, profil sigurnosti podudara se s profilom ustanovljenim u odraslih (vidjeti dio 4.8). Farmakokinetičke informacije navedene su u dijelu 5.2.

Sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV)

Provedena su dva pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost i djelotvornost palonozetrona u jednokratnim i.v. dozama od 1 µg/kg i 3 µg/kg uspoređivala se u prvom kliničkom ispitivanju provedenom na 150 bolesnika dobnih skupina >28 dana do 23 mjeseca (7 bolesnika), 2 do 11 godina (96 bolesnika) i 12 do 16 godina (47 bolesnika), koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu. Sigurnost primjene lijeka nije bila sporna ni u jednoj ispitivanoj skupini. Udio bolesnika bez emeze u trajanju od 0-72 sata poslije operacije bio je sličan nakon primjene palonozetrona 1 µg/kg ili 3 µg/kg (88% naspram 84%).

Drugo pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, randomizirano ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom, provedeno na usporednim skupinama, u kojemu se jedna doza i.v. palonozetrona (1 µg/kg, najviše 0,075 mg) uspoređivala s i.v. ondanzetronom. Sudjelovalo je ukupno 670 pedijatrijskih kirurških bolesnika u dobi od 30 dana do 16,9 godina. Primarni ishod djelotvornosti, potpuni odgovor (CR: izostanak povraćanja, dizanja želuca i bez primjene antiemetičkog simptomatskog lijeka) tijekom prva 24 sata poslije operacije bilo je postignuto u 78,2% bolesnika u skupini koja je primala palonozetron i 82,7% u skupini koja je primala ondanzetron. Uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od -10%, prema Mantel-Haenszelovom statističkom intervalu pouzdanosti za neinferiornost prilagođenom za slojeve za razliku u primarnom ishodu, potpuni odgovor (CR), bio je [-10,5, 1,7%]; dakle, neinferiornost nije dokazana. Ni u jednoj liječenoj skupini nije bila ugrožena sigurnost.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene palonozetron se dobro apsorbira uz svoju apsolutnu bioraspoloživost koja doseže 97%. U zdravih ispitanika, nakon jednokratnih oralnih doza uz korištenje puferirane otopine, prosječne maksimalne koncentracije palonozetrona (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\infty}$) bile se proporcionalne dozi u rasponu doze od 3,0 do 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

U 36 zdravih muškaraca i žena koji su primili jednu oralnu dozu palonozetrona u kapsuli od 500 mikrograma, maksimalna koncentracija palonozetrona u plazmi (C_{max}) bila je $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), a vrijeme do maksimalne koncentracije (t_{max}) iznosilo je $5,1 \pm 1,7$ sati. U ispitanica ($n = 18$), prosječna površina ispod krivulje (AUC) bila je 35% veća, a srednja vrijednost C_{max} 26% viša nego u ispitanika ($n = 18$).

U 12 bolesnika s karcinomom koji su primili jednu oralnu dozu palonozetrona u kapsuli od 500 mikrograma jedan sat prije kemoterapije, C_{max} je iznosio $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a t_{max} $5,1 \pm 5,9$ sati. Površina ispod krivulje (AUC) bila je 30% veća u bolesnika s karcinomom nego u zdravih ispitanika.

Obrok s visokim sadržajem masti nije utjecao na C_{max} i AUC oralnog palonozetrona. Stoga se Aloxi kapsule mogu uzimati bez obzira na obroke.

Distribucija

Palonozetron se u preporučenoj dozi naširoko raspođjeljuje u tijelu, uz volumen distribucije od približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62% palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Palonozetron se izlučuje dvojnim putem; oko 40% izlučuje se bubregom a približno 50% metaboliziranog lijeka tvori dva primarna metabolita, koji imaju manje od 1% djelovanja palonozetrona kao antagonista 5HT₃ receptora. Metabolička *in vitro* ispitivanja pokazala su da je u metabolizam palonozetrona uključen enzim CYP2D6, a u manjoj mjeri izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2. Međutim, klinički farmakokinetički parametri između sporih i brzih metabolizatora supstrata CYP2D6 nisu značajno različiti. Palonozetron ne inhibira i ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon primjene jedne oralne doze od 750 mikrograma [¹⁴C]-palonozetrona u šest zdravih ispitanika, 85% do 93% ukupne radioaktivnosti izlučilo se mokraćom, a 5% do 8% eliminirano je stolicom. Količina nepromijenjenog palonozetrona izlučenog mokraćom predstavlja približno 40% primijenjene doze. U zdravih ispitanika koji su uzeli kapsule palonozetrona od 500 mikrograma, terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) eliminacije palonozetrona bio je 37 ± 12 sati (srednja vrijednost \pm SD), a u bolesnika s karcinomom $t_{1/2}$ je bio 48 ± 19 sati. Nakon jedne doze od približno 0,75 mg intravenski primijenjenog palonozetrona, ukupni tjelesni klirens palonozetrona u zdravih ispitanika iznosio je 160 ± 35 ml/h/kg (srednja vrijednost \pm SD), a bubrežni klirens $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

Dob ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. U bolesnika starije dobi nije potrebno prilagođavanje doze.

Spol

Spol ne utječe na farmakokinetiku palonozetrona. Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na spol.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetički podaci za jednu i.v. dozu Aloxi dobiveni su iz podskupine pedijatrijskih bolesnika s karcinomom ($n = 280$) koji su primili 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ili 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Kada je doza povećana s 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ opažen je porast srednje vrijednosti AUC-a proporcionalan dozi. Nakon jednokratne intravenske

infuzije Aloxija u dozi od 20 µg/kg, vršne koncentracije u plazmi (C_T) zabilježene na kraju 15-minutne infuzije, bile su visoko varijabilne u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi <6 godina kretale su se u nižim vrijednostima nego u starijih pedijatrijskih bolesnika. Medijan poluvijeka iznosio je 29,5 sati u svim dobnim skupinama i nakon primjene doze od 20 µg/kg raspon mu je iznosio od otprilike 20 do 30 sati u svim dobnim skupinama.

Ukupni tjelesni klirens (l/h/kg) u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina bio je sličan onome u zdravih odraslih osoba. Nije bilo prividnih razlika u volumenu distribucije kada je izražen u l/kg.

Tablica 2: Farmakokinetički parametri u pedijatrijskih bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije Aloxija u dozi od 20 µg/kg tijekom 15 minuta i u odraslih bolesnika s karcinomom koji su primili palonozetron u dozi od 3 i 10 µg/kg u intravenskoj bolus injekciji

| | Pedijatrijski bolesnici s karcinomom ^a | | | | Odrasli bolesnici s karcinomom ^b | |
|---|---|-----------------|----------------|-----------------|---|----------------|
| | < 2 god | 2 do < 6 god | 6 do < 12 god | 12 do < 17 god | 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} , sati | 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 |
| Klirens ^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) |
| Volumen distribucije ^{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 Farmakokinetički parametri izraženi kao geometrijska sredina (CV) osim za t_{1/2} koji je medijan vrijednosti.

^b Farmakokinetički parametri izraženi kao aritmetička sredina (SD).

^c Klirens i volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika izračunati su prilagođeno za tjelesnu težinu, kombinirano za obje dozne skupine od 10 µg/kg i 20 µg/kg. Za odrasle bolesnike različite razine doza naznačene su u naslovima stupaca.

^d Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) naveden je za pedijatrijske bolesnike s karcinomom, a konačni volumen distribucije (V_z) za odrasle bolesnike s karcinomom.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Teška oštećenja smanjuju bubrežni klirens, međutim, ukupni tjelesni klirens u tih bolesnika sličan je onome u zdravih ispitanika. Prilagođavanje doze za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno. Ne postoje farmakokinetički podaci za bolesnike na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i prosječna sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, smanjenje doze nije potrebno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produžiti trajanje akcijskog potencijala.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili razvoj nakon rođenja. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6).

Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (jedna doza najmanje 15 puta veća od doze primijenjene u terapijske svrhe u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine prouzročile su povećanu učestalost tumora jetre, neoplazme endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi) i tumore kože u štakora, ali ne u miševa.

Osnovni mehanizmi nisu potpuno poznati, ali budući da se radi o visokim dozama, a Aloxi je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnima za kliničku uporabu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Glicerolkaprilokaprat (tip I)

Poliglicerololeat

Glicerol

Voda, pročišćena

Butilhidroksianizol

Ovojnica kapsule:

Želatina

Sorbitol

Glicerol

Titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Poliamid/aluminij/PVC blister koji sadrži jednu ili pet mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. ožujka 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Aloxi otopina za injekciju: Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

Aloxi meke kapsule: Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aloxi 250 mikrograma otopina za injekciju
Palonozetron (u obliku palonozetronklorida)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).
Jedna bočica otopine 5 ml sadrži 250 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citratnu kiselinu hidrat, vodu za injekcije, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 x 5 ml bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Svu neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/306/001

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Aloxi 250 mikrograma otopina za injekciju
palonozetron
i.v. uporaba

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Aloxi 500 mikrograma meke kapsule
palonozetron

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 500 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također sorbitol. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 kapsula, meka
5 kapsula, mekih

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aloxi 500 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Aloxi 500 mikrograma meke kapsule
palonozetron

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aloxi 250 mikrograma otopina za injekciju palonozetron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aloxi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Aloxi
3. Kako ćete primati Aloxi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aloxi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aloxi i za što se koristi

Aloxi sadrži djelatnu tvar palonozetron. Pripada skupini lijekova pod nazivom „antagonisti serotonina (5HT₃)“.

Aloxi se primjenjuje u odraslih osoba, adolescenata i djece starije od mjesec dana kako bi se spriječila pojava mučnine i povraćanja prilikom liječenja raka kemoterapijom.

Lijek blokira djelovanje kemijske tvari pod nazivom serotonin, što može prouzročiti mučninu ili povraćanje.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Aloxi

Nemojte primiti Aloxi:

- ako ste alergični na palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako se prethodno navedeno odnosi na Vas, nećete primiti Aloxi. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Aloxi:

- ako imate začepljenje crijeva ili ste prije imali ponavljane zatvore stolice
- ako ste imali tegobe sa srcem ili Vam članovi obitelji imaju tegobe sa srcem, kao što su promjene otkucaja srca (produljenje QT intervala)
- ako imate neravnotežu nekih minerala u krvi koja nije bila liječena - kao npr. kalija i magnezija.

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Aloxi.

Drugi lijekovi i Aloxi

Obavijestite svoga liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Svakako im recite ako uzimate sljedeće lijekove:

Lijekovi protiv depresije ili tjeskobe

Kažite liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate neki lijek protiv depresije ili tjeskobe, uključujući:

- lijekove koji se nazivaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) – kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram
- lijekove koji se nazivaju inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) – kao što su venlafaksin, duloksetin (oni mogu dovesti do razvoja serotoniniskog sindroma i potrebno ih je uzimati s oprezom).

Lijekovi koji mogu utjecati na otkucaje srca

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate neki lijek koji utječe na otkucaje srca – to je potrebno zato što bi takvi lijekovi mogli prouzročiti tegobe s otkucajima srca kada se uzimaju s Aloxiem. Oni uključuju:

- lijekove protiv srčanih tegoba kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin
- lijekove protiv infekcija kao što su moksifloksacin, eritromicin
- lijekove protiv ozbiljnih duševnih poremećaja kao što su haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin
- lijek protiv mučnine i povraćanja pod nazivom domperidon.

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Aloxi – to je potrebno zato što bi ti lijekovi mogli prouzročiti tegobe s otkucajima srca kada se uzimaju s Aloxiem.

Trudnoća

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, liječnik Vam neće primijeniti Aloxi osim ako je to zaista potrebno. Tako je zbog toga što još nije poznato može li Aloxi naškoditi djetetu.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Dojenje

Nije poznato može li se Aloxi naći u majčinu mlijeku.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kada primite ovaj lijek možete osjećati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

Aloxi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primati Aloxi

Aloxi obično daje liječnik ili medicinska sestra.

- Lijek će Vam dati otprilike 30 minuta prije početka kemoterapije.

Odrasli

- Preporučena doza Aloxi je 250 mikrograma.
- Primjenjuje se u obliku injekcije u venu.

Djeca i mlađe osobe (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina)

- Liječnik će odrediti pravilnu dozu ovisno o tjelesnoj težini.
- Najveća doza iznosi 1500 mikrograma.
- Aloxi će biti primijenjen u obliku dripa (spore infuzije u venu).

Ne preporučuje se da primete Aloxi u dane nakon kemoterapije, osim ako ćete primiti još jedan ciklus kemoterapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek moguće su sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite liječniku ako opazite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati oticanje usana, lica, jezika ili grla, otežano disanje ili kolaps, osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom (koprivnjača). To je vrlo rijetko: može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba.

Ako opazite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava, odmah se obratite liječniku.

Ostale nuspojave

Obratite se liječniku ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Odrasli

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja, omaglica
- zatvor stolice, proljev.

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- promjena boje vene i proširenje vena
- raspoloženje bolje nego obično ili osjećaj tjeskobe
- osjećaj pospanosti ili poteškoće sa spavanjem
- smanjenje ili gubitak apetita
- slabost, osjećaj umora, vrućica ili simptomi poput gripe
- utrnulost, osjećaj žarenja, bockanje, trnci po koži
- kožni osip koji svrbi
- oštećen vid ili nadraženosť očiju
- bolest kretanja / putovanja
- zvonjava u uhu
- štućanje, pušćanje vjetrova (nadutost), suhoća usta ili probavne tegobe
- bol u trbuhu (želucu)
- teškoće pri mokrenju
- bol u zglobovima.

Obratite se liječniku ako opazite neku od gore navedenih nuspojava.

Manje česte nuspojave koje su se pokazale u pretragama: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- visoki ili nizak krvni tlak
- abnormalna brzina srćanih otkućaja ili nedostatan dotok krvi u srce
- abnormalno visoke ili niske razine kalija u krvi

- visoke razine šećera u krvi ili u mokraći
- niske razine kalcija u krvi
- visoke razine pigmenta bilirubina u krvi
- visoke razine određenih jetrenih enzima
- odstupanja od normalnog elektrokardiograma (produljenje QT intervala).

Vrlo rijetko: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- žarenje, bol ili crvenilo na mjestu injekcije.

Djeca i mlađe osobe

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja.

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- omaglica
- nevoljni pokreti tijela
- abnormalna brzina srčanih otkucaja
- kašalj ili nedostatak zraka
- krvarenje iz nosa
- kožni osip koji svrbi ili koprivnjača
- vrućica
- bol na mjestu davanja infuzije.

Obratite se liječniku ako opazite neku od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aloxi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Samo za jednokratnu uporabu, svu neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aloxi sadrži

- Djelatna tvar je palonozetron (u obliku palonozetronklorida). Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma palonozetrona. Jedna bočica otopine od 5 ml sadrži 250 mikrograma palonozetrona.
- Pomoćne tvari su manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

Kako Aloxi izgleda i sadržaj pakiranja

Aloxi otopina za injekciju bistra je bezbojna otopina, a dostupna je u pakiranju od jedne bočice stakla tip I sa silikoniziranim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskom kapicom, te sadrži 5 ml otopine. Jedna bočica sadrži jednu dozu.

Dostupan je u pakiranju od 1 bočice koja sadrži 5 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
Aloxi 500 mikrograma meke kapsule
palonozetron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aloxi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aloxi
3. Kako uzimati Aloxi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aloxi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aloxi i za što se koristi

Aloxi sadrži djelatnu tvar palonozetron. Pripada skupini lijekova pod nazivom „antagonisti serotonina (5HT₃)“.

Aloxi se primjenjuje u odraslih osoba kako bi se spriječila pojava mučnine i povraćanja prilikom liječenja raka kemoterapijom.

Lijek blokira djelovanje kemijske tvari pod nazivom serotonin, što može prouzročiti mučninu ili povraćanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aloxi

Nemojte uzimati Aloxi:

- ako ste alergični na palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Nemojte uzimati Aloxi ako se prethodno navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što primite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Aloxi:

- ako imate začepljenje crijeva ili ste prije imali ponavljane zatvore stolice
- ako ste imali tegobe sa srcem ili Vam članovi obitelji imaju tegobe sa srcem, kao što su promjene otkucaja srca (produljenje QT intervala)
- ako imate neravnotežu nekih minerala u krvi koja nije bila liječena - kao npr. kalija i magnezija.

Djeca

Ovaj lijek nije za primjenu u djece.

Drugi lijekovi i Aloxi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Svakako im recite ako uzimate sljedeće lijekove:

Lijekovi protiv depresije ili tjeskobe

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki lijek protiv depresije ili tjeskobe, uključujući:

- lijekove koji se nazivaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) – kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram
- lijekove koji se nazivaju inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*) – kao što su venlafaksin, duloksetin (oni mogu dovesti do razvoja serotoniniskog sindroma i potrebno ih je uzimati s oprezom).

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Aloxi.

Lijekovi koji mogu utjecati na otkucaje srca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki lijek koji utječe na otkucaje srca – to je potrebno zato što bi takvi lijekovi mogli prouzročiti tegobe s otkucajima srca kada se uzimaju s Aloxiem. Oni uključuju:

- lijekove protiv srčanih tegoba kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin
- lijekove protiv infekcija kao što su moksifloksacin, eritromicin
- lijekove protiv ozbiljnih duševnih poremećaja kao što su haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin
- lijek protiv mučnine i povraćanja pod nazivom domperidon.

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Aloxi – to je potrebno zato što bi ti lijekovi mogli prouzročiti tegobe s otkucajima srca kada se uzimaju s Aloxiem.

Trudnoća

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, liječnik Vam neće propisati Aloxi osim ako je to zaista potrebno. Tako je zbog toga što još nije poznato može li Aloxi naškoditi djetetu.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Nije poznato može li se Aloxi naći u majčinu mlijeku.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kada uzmete ovaj lijek možete osjećati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

Aloxi sadrži sorbitol i može sadržavati soju u tragovima

Jedna kapsula ovog lijeka sadrži 7 mg sorbitola (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aloxi može u tragovima sadržavati lecitin koji se dobije iz soje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek. U slučaju da uočite bilo kakve znakove alergijske reakcije odmah otidite svom liječniku. Znakovi koji upućuju na alergijsku reakciju mogu uključivati koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, oticanje usta, lica, usana, jezika ili grla, a katkad sniženje krvnog tlaka.

3. Kako uzimati Aloxi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena je doza jedna kapsula (500 mikrograma).
- Kapsula se obično uzima otprilike 60 minuta prije početka kemoterapije.
- Ovaj se lijek može uzimati s hranom ili bez nje.

Primjena Aloxi ne preporučuje se u dane nakon kemoterapije, osim ako ćete primiti još jedan ciklus kemoterapije.

Ako uzmete više Aloxi nego što ste trebali

Mislite li da ste uzeli Aloxi u količini većoj nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Aloxi

Malo je vjerojatno da ćete zaboraviti uzeti ovaj lijek. Ipak, ako mislite da ste zaboravili uzeti svoju dozu, odmah obavijestite liječnika.

Ako prestanete uzimati Aloxi

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora s liječnikom. Ako odlučite da nećete uzimati Aloxi (ili drugi sličan lijek), vjerojatno će Vam kemoterapija uzrokovati osjećaj mučnine ili povraćanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek moguće su sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite liječniku ako opazite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati oticanje usana, lica, jezika ili grla, otežano disanje ili kolaps, osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom (koprivnjača). To je vrlo rijetko: može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba.

Ako opazite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava, odmah se obratite liječniku.

Ostale nuspojave

Obratite se liječniku ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja.

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- poteškoće sa spavanjem
- nedostatak zraka
- oticanje očiju
- abnormalni električni impulsi srca
- zatvor stolice
- mučnina
- visoke razine pigmenta bilirubina (biljeg problema s jetrom) u krvi
- bol u mišićima.

Obratite se liječniku ako opazite neku od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aloxi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aloxi sadrži

- Djelatna tvar je palonozetron. Jedna kapsula sadrži 500 mikrograma palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).
- Drugi sastojci su glicerol, kaprilokaprat (tip I), poliglicerololeat, glicerol, pročišćena voda, butilhidroksianizol, želatina, sorbitol, titanijev dioksid.

Kako Aloxi izgleda i sadržaj pakiranja

Aloxi 500 mikrograma meke kapsule glatke su, svijetlo bež, neprozirne, okrugle do ovalne meke kapsule ispunjene bistrom žućkastom otopinom. Isporučuju se u poliamidnim/aluminijskim/PVC blisterima koji sadrže jednu ili pet kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.