

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aloxi 250 mikrogramų injekcinis tirpalas.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).
Kiekviename 5 ml tirpalo flakone yra 250 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.
Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aloxi skirtas suaugusiesiems:

- stiprų emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukiamam ūiam pykinimui bei vėmimui išvengti,
- vidutinio stiprumo emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukiamam pykinimui bei vėmimui išvengti.

Aloxi skirtas 1 mėnesio ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams:

- stiprų emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukiamam ūiam pykinimui bei vėmimui išvengti ir vidutinio stiprumo emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukiamam pykinimui bei vėmimui išvengti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aloxi galima vartoti tik prieš taikant chemoterapiją. Šį vaistinį preparatą turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, esant tinkamai medicininei priežiūrai.

Dozavimas *Suaugusieji*

250 mikrogramų palonosetronas turi būti leidžiamas į veną vieną kartą (boliusinė injekcija) likus maždaug 30 minučių iki chemoterapijos pradžios. Aloxi turi būti suleidžiamas per 30 sekundžių.

Aloxi veiksmingumą stiprų emetogeninį poveikį turinčios chemoterapijos skatinamam pykinimui bei vėmimui išvengti galima padidinti prieš chemoterapiją skiriant kortikosteroidų.

Senyvo amžiaus žmonės

Senyvo amžiaus ligoniams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai (nuo 1 mėnesio iki 17 metų):

20 mikrogramų/kg (didžiausia bendroji dozė turi neviršyti 1 500 mikrogramų) palonosetrono, vartojamo kaip viena 15 minučių infuzija į veną, ją pradėdant likus maždaug 30 minučių iki chemoterapijos pradžios.

Aloxi saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams neištirti. Duomenų nėra. Duomenų apie Aloxi vartojimą jaunesniems nei 2 metų vaikams pykinimui bei vėmimui išvengti nepakanka.

Sutrikusi kepenų veikla

Ligoniams, kurių kepenų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų veikla

Ligoniams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Duomenų apie ligonius, sergančius paskutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė, nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi palonosetronas gali sulėtinti žarnų turinio slinkimą, ligonius, kuriems buvo pasireiškęs vidurių užkietėjimas arba apyūmio žarnų nepraeinamumo požymiai, po vaisto vartojimo reikia stebėti. Buvo pastebėti du su 750 mikrogramų palonosetrono vartojimu susiję vidurių užkietėjimo su išmatų įstrigimu atvejai, kai ligonius prireikė hospitalizuoti.

Jokios tiriamos palonosetrono dozės nesukėlė klinikiškai reikšmingo QT intervalo pailgėjimo. Atliktas specialus išsamus QT/QTc tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, siekiant gauti galutinius duomenis, rodančius palonosetrono poveikį QT/QTc (žr. 5.1 skyrių).

Tačiau, kaip ir kitus 5-HT₃ antagonistus, skirti palonosetroną reikia atsargiai ligoniams, kurių QT intervalas yra pailgėjęs arba gali pailgėti. Tokios aplinkybės būna pacientams, kuriems patiems ar jų kraujo giminaičiams anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, kuriems yra elektrolitų nenormalumas, stazinis širdies nepakankamumas, bradikartmija, laidumo sutrikimai, taip pat pacientams, kurie vartoja preparatus nuo aritmijos ar kitus vaistinius preparatus, skatinančius QT intervalo pailgėjimą ar elektrolitų nenormalumus. Prieš skiriant 5-HT₃-antagonistus, turi būti pašalinta hipokalemija ir hipomagnezemia.

Vartojant 5-HT₃ antagonistus vienus arba kartu su kitais serotonerginiais vaistais (įskaitant selektyviuosius serotonininio reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) ir serotonininio noradrenalininio reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), nustatyta serotonininio sindromo atvejų. Patartina tinkamai stebėti, ar pacientams nepasireiškia į serotonininio sindromą panašių simptomų.

Kelias dienas po chemoterapijos Aloxi negalima vartoti pykinimui ir vėmimui išvengti ar slopinti, jei tai nėra susiję su kitos chemoterapijos skyrimu.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Palonosetroną daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, šiek tiek CYP3A4 ir CYP1A2 izofermentai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas palonosetronas citochromo P450 izofermento aktyvumo neslopina ir nedidina.

Chemoterapinės medžiagos

Ikiklinikinių tyrimų metu palonosetronas neslopino penkių tirtų chemoterapinių medžiagų (cisplatino, ciklofosfamido, citarabino, doksorubicino ir mitomicino C) priešnavikinio veikimo.

Metoklopramidas

Klinikinio tyrimo metu reikšmingos sąveikos tarp vienos intraveninės palonosetrono dozės ir pastovios koncentracijos geriamo metoklopramido, kuris yra CYP2D6 inhibitorius, nepastebėta.

CYP2D6 induktoriai ir inhibitoriai

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad vartojimas kartu su CYP2D6 induktoriais (deksametazonu ir rifampicinu) bei inhibitoriais (įskaitant amiodaroną, celekoksibą, chlorpromaziną, cimetidiną, doksorubiciną, fluoksetiną, haloperidolį, paroksetiną, chinidiną, ranitidiną, ritonavirą, sertralinę ir terbinafiną) reikšmingo poveikio palonosetrono pašalinimui neturėjo.

Kortikosteroidai

Palonosetronas kartu su kortikosteroidais buvo vartojamas saugiai.

Serotonerginiai vaistai (pvz., SSRI ir SNRI)

Po 5-HT₃ antagonistų ir kitų serotonerginių vaistų (įskaitant SSRI ir SNRI) vartojimo kartu nustatyta serotonino sindromo atvejų.

Kiti vaistiniai preparatai

Palonosetronas buvo saugiai vartojamas kartu su analgetikais, antiemetikais bei pykinimą slopinančiais vaistais, antispazminiais bei anticholinerginiais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaisto prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Todėl palonosetroną nėščioms moterims gydytojas turėtų skirti tik būtiniais atvejais.

Žindymas

Kadangi duomenų apie palonosetrono išsiskyrimą į motinos pieną nėra, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie palonosetrono poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neištirtas.

Kadangi palonosetronas gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ar nuovargį, pacientus reikėtų įspėti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu (iš viso 633 pacientams) vartojant 250 mikrogramų dozę dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios bent galėtų būti susijusios su Aloxi vartojimu, buvo galvos skausmas (9 %) ir vidurių užkietėjimas (5 %).

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtos šios nepageidaujamos reakcijos, kurios galėjo arba turbūt buvo susijusios su Aloxi vartojimu. Nepageidaujamos reakcijos skirstomos į dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Pradėjus pardavinėti preparatą, nustatytos labai retos ($< 1/10\ 000$) nepageidaujamos reakcijos.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Labai reti ^o ($< 1/10\ 000$)
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas, anafilaksija, anafilaksinės ir (arba) anafilaktoidinės reakcijos bei šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperkalemija, metaboliniai sutrikimai, hipokalcemija, hipokalemija, anoreksija, hiperglikemija, apetito sumažėjimas	
Psichikos sutrikimai		Nerimo jausmas, euforinė nuotaika	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Svaigulys	Mieguistumas, nemiga, parestezija, hypersomnija, periferinė sensorinė neuropatija	
Akių sutrikimai		Akių dirginimas, ambliopija	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Pusiausvyros sutrikimai, spengimas ausyse	
Širdies sutrikimai		Tachikardija, bradikardija, ekstrasistolės, miokardo išemija, sinusinė tachikardija, sinusinė aritmija, supraventrikulinės ekstrasistolės	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotonija, hipertoniija, venų spalvos pakitimai, venų išsiplėtimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Žagsulys	
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas	Dispepsija, pilvo skausmas, viršutinės pilvo srities skausmas, burnos džiūvimas, meteorizmas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hiperbilirubinemija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alerginis dermatitas, niežintis bėrimas	
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas, glikozurija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija, pireksija, nuovargis, karščio pojūtis, į gripą panaši liga	Reakcija injekcijos vietoje*
Tyrimai		Suaktyvėjusi transaminazė, pailgėjęs elektrokardiogramos QT	

^o Pastebėta pradėjus pardavinėti šį preparatą

* Įeina šie: deginimas, sukietėjimas, diskomfortas bei skausmas

Vaikų populiacija

Vaikų ir paauglių klinikinių tyrimų metu vidutinio stiprumo arba stiprų emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukeliama ūmiam pykinimui bei vėmimui išvengti 402 pacientai suvartojo vieną palonosetrono dozę (3, 10 arba 20 mikrogramų/kg). Buvo pranešta apie dažnas ir nedažnas nepageidaujamas reakcijas dėl palonosetrono, > 1 % dažnio nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Organų sistemos klasė	Dažni(nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys, diskinezija
Širdies sutrikimai		Pailgėjęs elektrokardiogramos QT laidumo sutrikimas, sinusinė tachikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, dispnėja, kraujavimas iš nosies
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alerginis dermatitas, niežėjimas, odos sutrikimas, dilgėlinė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Pireksija, skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, skausmas

Nepageidaujamos reakcijos buvo įvertintos pacientams vaikams ir paaugliams, vartojantiems palonosetroną iki 4 chemoterapijos ciklų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

Suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu buvo vartojamos iki 6 mg dozės. Vartojant didžiausias dozes, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus kaip vartojant kitas dozes, dozės poveikio reakcijoms nepastebėta. Mažai tikėtina Aloxi perdozavimo atveju turi būti taikoma atitinkama slauga. Dializės tyrimai nebuvo atliekami, tačiau dėl didelio pasiskirstymo tūrio manoma, kad dializė nėra efektyvus Aloxi perdozavimo gydymo būdas.

Vaikų populiacija

Vaikų ir paauglių klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys preparatai, serotonino (5HT₃) antagonistai, ATC kodas – A04AA05.

Palonosetronas yra selektyvus aukšto afiniškumo 5HT₃ receptorių antagonistas.

Dviejų randomizuotų, dvigubai aklų tyrimų metu, iš viso dalyvaujant 1132 pacientams, kuriems buvo taikoma vidutinio emetogeniškumo chemoterapija, naudojant cisplatiną $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, karboplatiną, ciklofosfamidą $\leq 1\,500 \text{ mg/m}^2$ ir doksorubiciną $> 25 \text{ mg/m}^2$, buvo palygintas 250 mikrogramų bei 750 mikrogramų palonosetronas su 32 mg ondansetrono (pusinės eliminacijos trukmė – 4 val.) arba 100 mg dolasetrono (pusinės eliminacijos trukmė – 7,3 val.), leidžiamais į veną 1-ąją dieną, be deksametazono.

Randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo metu, iš viso dalyvaujant 667 pacientams, kuriems buvo taikoma didelio emetogeniškumo chemoterapija, naudojant cisplatiną $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, ciklofosfamidą $> 1\,500 \text{ mg/m}^2$ ir dakarbaziną, buvo palygintas 250 mikrogramų bei 750 mikrogramų palonosetronas su 32 mg ondansetrono, leidžiamais į veną 1-ąją dieną. Deksametazonas buvo profilaktiškai skiriamas 67 % ligonių prieš chemoterapiją.

Pagrindiniai tyrimai nebuvo skirti palonosetrono veiksmingumui nutolinant pykinimą ir vėmimą įvertinti. Antiemetinis veikimas buvo stebimas 0-24 val., 24-120 val. ir 0-120 val. Vidutinio emetogeniškumo chemoterapijos tyrimų ir didelio emetogeniškumo chemoterapijos tyrimo rezultatai apibendrinti toliau pateiktose lentelėse.

Palonosetronas nebuvo blogesnis lyginant su lyginamu gydymu ūmios emezės fazėje tiek vidutinio, tiek didelio emetogeniškumo sąlygomis.

Nors kontrolinių klinikinių tyrimų metu palyginamasis palonosetrono veiksmingumas daugkartiniuose cikluose nebuvo įrodytas, trijuose trijų fazių bandymuose dalyvaujantys 875 pacientai toliau dalyvavo atvirame saugumo tyrime ir buvo gydomi 750 mikrogramų palonosetronu iki 9 papildomų chemoterapijos ciklų. Visų ciklų metu bendras saugumas buvo išlaikytas.

1 lentelė. Reaguojančių pacientų^a procentinė dalis pagal vidutinio emetogeniškumo chemoterapijos tyrimų gydymo grupę ir fazę, lyginant su ondansetronu

	Aloxi, 250 mikrogramų (n = 189) %	Ondansetronas, 32 miligramai (n = 185) %	Delta %	
Visiškas atsakas (jokios emezės ir pagalbinių medikamentų)				97,5 % CI^b
0–24 val.	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 val.	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 val.	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Visiška kontrolė (visiškas atsakas ir ne daugiau nei lengvas pykinimas)				p vertė^c
0–24 val.	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 val.	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 val.	63,0	44,9	18,1	0,001
Jokio pykinimo (Likert skalė)				p vertė^c
0–24 val.	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 val.	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 val.	45,0	36,2	8,8	NS

^a Ketinta gydyti grupė.

^b Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad preparato savybės nėra blogesnės. Apatinė riba, didesnė už –15 % rodo, kad Aloxi nėra blogesnis už lyginamą gydymą.

^c Chi kvadrato testas. Reikšmingumo lygis, kai $\alpha=0,05$.

2 lentelė. Reaguojančių pacientų^a procentinė dalis pagal vidutinio emetogeniškumo chemoterapijos tyrimo gydymo grupę ir fazę, lyginant su dolazetronu

	Aloxi, 250 mikrogramų (n = 185) %	Dolazetronas, 100 miligramų (n = 191) %	Delta %	
Visiškas atsakas (jokios emezės ir pagalbinių medikamentų)			97,5 % CI^b	
0–24 val.	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 val.	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 val.	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Visiška kontrolė (visiškas atsakas ir ne daugiau nei lengvas pykinimas)			p vertė^c	
0–24 val.	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 val.	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 val.	41,8	30,9	10,9	0,027
Jokio pykinimo (<i>Likert</i> skalė)			p vertė^c	
0–24 val.	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 val.	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 val.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Ketinta gydyti grupė.

^b Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad preparato savybės nėra blogesnės. Apatinė riba, didesnė už –15 % rodo, kad Aloxi nėra blogesnis už lyginamą gydymą.

^c Chi kvadrato testas. Reikšmingumo lygis, kai $\alpha=0,05$.

3 lentelė. Reaguojančių pacientų^a procentinė dalis pagal didelio emetogeniškumo chemoterapijos tyrimų gydymo grupę ir fazę, lyginant su ondansetronu

	Aloxi, 250 mikrogramų (n = 223) %	Ondansetronas, 32 miligramai (n = 221) %	Delta %	
Visiškas atsakas (jokios emezės ir pagalbinių medikamentų)			97,5 % CI^b	
0–24 val.	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 val.	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 val.	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Visiška kontrolė (visiškas atsakas ir ne daugiau nei lengvas pykinimas)			p vertė^c	
0–24 val.	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 val.	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 val.	37,7	29,0	8,7	NS
Jokio pykinimo (<i>Likert</i> skalė)			p vertė^c	
0–24 val.	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 val.	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 val.	33,6	32,1	1,5	NS

^a Ketinta gydyti grupė.

^b Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad preparato savybės nėra blogesnės. Apatinė riba, didesnė už –15 % rodo, kad Aloxi nėra blogesnis už lyginamą gydymą.

^c Chi kvadrato testas. Reikšmingumo lygis, kai $\alpha=0,05$.

CINV (chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo) gydymo klinikinių tyrimų metu palonosetrono poveikis kraujospūdžiui, širdies plakimo dažniui ir EKG parametrams, įskaitant QTc, buvo panašus į ondansetrono ir dolasetrono. Iki klinikiniais tyrimais nustatyta palonosetrono geba blokuoti jonų kanalus, dalyvaujančius skilvelių depoliarizacijoje bei repoliarizacijoje, ir ilginti veikimo potencialo trukmę.

Palonosetrono poveikis QTc intervalui buvo įvertintas atliekant dvigubai aklą, randomizuotą, paralelinių grupių, placebo ir teigiamu kontroliniu preparatu (moksifloksacinu) kontroliuojamą suaugusių vyrų bei moterų klinikinį tyrimą. Tikslas – įvertinti i.v. vienkartinėmis 0,25, 0,75 ar 2,25 mg dozėmis leidžiamo palonosetrono poveikį 221 sveikų tiriamųjų EKG. Tyrimo metu, vartojant iki 2,25 mg dozes, jokio poveikio QT/QTc intervalo trukmei ir jokiam kitam EKG intervalui nenustatyta. Kliniškai reikšmingų širdies plakimo dažnio, atrioventrikulinio (AV) laidumo ir širdies repoliarizacijos pakitimų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo (CINV) išvengimas

Palonosetrono saugumas ir efektyvumas, leidžiant į veną vienkartinės 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ir 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozes, buvo tirtas atliekant pirmąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 72 pacientai, priklausantys nuo > 28 dienų iki 23 mėnesių (12 pacientų), nuo 2 iki 11 metų (31 pacientas) ir nuo 12 iki 17 metų (29 pacientai) amžiaus grupėms, kuriems buvo taikoma didelio arba vidutinio emetogeniškumo chemoterapija. Saugumo problemų, vartojant šias dozes, nebuvo nustatyta. Svarbiausias efektyvumo kintamasis buvo ta dalis pacientų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (CR, apibrėžiamas kaip epizodas be jokios emezės ir pagalbinių medikamentų) per pirmąsias 24 valandas po chemoterapijos pradžios. Efektyvumas po palonosetrono 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, palyginti su palonosetrono 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, vartojimo buvo atitinkamai 54,1 % ir 37,1 %.

Aloxi veiksmingumas chemoterapijos skatinamam pykinimui bei vėmimui išvengti vėžiu sergantiems vaikams ir paaugliams buvo įrodytas antruoju pagrindiniu ne mažesnio preparato veiksmingumo klinikiniu tyrimu, palyginus vienos palonosetrono infuzijos į veną veiksmingumą su gydymo ondansetronu, i.v režimo veiksmingumu. Iš viso 493 pacientai vaikai ir paaugliai nuo 64 parų iki 16,9 metų, kuriems buvo taikoma vidutinio (69,2 %) arba stipraus emetogeniškumo chemoterapija (30,8 %), buvo gydomi 10 mikrogramų/kg (ne daugiau kaip 0,75 mg) palonosetrono, 20 mikrogramų/kg (ne daugiau kaip 1,5 mg) palonosetrono arba ondansetronu (3 x 0,15 mg/kg, didžiausia bendra dozė – 32 mg) likus 30 minučių iki emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos 1 ciklo metu. Visose gydymo grupėse daugumai pacientų chemoterapija jau buvo taikyta (78,5 %). Taikoma emetogeninį poveikį turinti vėžio chemoterapija apėmė doksorubiciną, ciklofosamidą (< 1 500 mg/m²), ifosfamidą, cisplatiną, daktinomiciną, karboplatiną ir daunorubiciną. Pagalbinis gydymas kortikosteroidais, įskaitant deksametazoną, buvo skiriamas kartu su chemoterapija 55 % pacientų. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiškas atsakas pirmojo chemoterapijos ciklo ūmios vėmimo fazės metu, apibrėžiamas kaip jokie vėmimo, jokio raugėjimo ir jokios pagalbos vaistiniais preparatais nebuvimas per pirmąsias 24 valandas po chemoterapijos pradžios. Veiksmingumas buvo pagrįstas įrodymu, kad į veną leidžiamas palonosetronas yra ne mažesnio veiksmingumo nei į veną leidžiamas ondansetronas. Ne mažesnio veiksmingumo kriterijai buvo laikomi įvykdytais, jei į veną leidžiamo palonosetrono ir į veną leidžiamo ondansetrono visiško atsako rodiklių skirtumo 97,5 % patikimumo intervalo apatinė riba buvo didesnė kaip -15 %. 10 mikrogramų/kg ir 20 mikrogramų/kg palonosetrono grupėse bei ondansetrono grupėje pacientų, kuriems nustatytas VA_{0-24h}, dalis sudarė 54,2 %, 59,4 % ir 58,6 %. Kadangi VA_{0-24h} skirtumo tarp 20 mikrogramų/kg palonosetrono grupės bei ondansetrono grupės 97,5 % patikimumo intervalas (nustatytas taikant koreguotą pagal sluoksnį Mantelio-Henzelio (*Mantel-Haenszel*) testą) buvo [-11,7 %, 12,4 %], nustatyta, kad 20 mikrogramų/kg palonosetrono dozė buvo ne mažiau veiksminga nei ondansetronas.

Nors šis tyrimas parodė, kad chemoterapijos skatinamam pykinimui bei vėmimui išvengti pacientams vaikams ir paaugliams reikalinga didesnė palonosetrono dozė nei suaugusiesiems, saugumo duomenys atitiko suaugusiesiems nustatytus saugumo duomenis (žr. 4.8 skyrių). Informacija apie farmakokinetiką yra pateikta 5.2 skyriuje.

Pooperacinio pykinimo ir vėmimo (PONV) išvengimas

Buvo atlikti du vaikų ir paauglių tyrimai. Palonosetrono saugumas ir veiksmingumas, leidžiant į veną vienkartinę 1 mikrogramo/kg ir 3 mikrogramų/kg dozes, buvo palygintas atliekant pirmąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 150 pacientų, priklausančių nuo > 28 parų iki 23 mėnesių (7 pacientai), nuo 2 iki 11 metų (96 pacientai) ir nuo 12 iki 16 metų (47 pacientai) amžiaus grupėms, kuriems buvo atliekama planinė operacija. Saugumo problemų šiose gydymo grupėse nebuvo nustatyta. Pacientų, kuriems per 0–72 valandas po operacijos vėmimo nebuvo, dalis po palonosetrono 1 mikrogramo/kg ir 3 mikrogramų/kg vartojimo buvo panaši (atitinkamai 88 % ir 84 %).

Antrasis vaikų ir paauglių tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai aklas, dviem placebais kontroliuojamas, randomizuotas, paralelinių grupių, aktyviai kontroliuojamas, vienkartinės dozės ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, kuriame buvo lyginamas i.v. palonosetronas (1 mikrogramas/kg, ne daugiau kaip 0,075 mg) su i.v. ondansetronu. Iš viso dalyvavo 670 chirurginių pacientų vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo 30 parų iki 16,9 metų. Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis – visiškas atsakas (VA: jokio vėmimo, jokio raugėjimo ir jokios pagalbos pykinimą slopinančiais vaistiniais preparatais nebuvimas) per pirmąsias 24 valandas po operacijos – buvo pasiekta 78,2 % pacientų palonosetrono grupėje ir 82,7 % ondansetrono grupėje. Atsižvelgiant į iš anksto nurodytą -10 % ne mažesnio veiksmingumo ribą, pagrindinės vertinamosios baigties – visiško atsako (VA) – skirtumo statistinio ne mažesnio veiksmingumo patikimumo intervalas, nustatytas taikant koreguotą pagal sluoksnį Mantelio-Henzelio testą, buvo [-10,5 %, 1,7 %], taigi ne mažesnis veiksmingumas nebuvo įrodytas. Naujų abejonių dėl saugumo nė vienoje gydymo grupėje nebuvo.

Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Suleidus preparatą į veną, po pradinio koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimo seka lėtas pašalinimas iš organizmo, vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė – apie 40 val. Vidutinė maksimali plazmos koncentracija (C_{max}) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive ($AUC_{0-\infty}$) paprastai didėja proporcingai dozei, virš 0,3-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozės sveikiems ir vėžiu sergantiems pacientams.

Kas antrą dieną į veną leidus tris dozes po 0,25 mg palonosetrono 11 sėklidžių vėžiu sergantiems pacientams, vidutinis (\pm SD) koncentracijos padidėjimas nuo 1 iki 5 dienos buvo $42\% \pm 34\%$. Kartą per parą 3 dienas į veną leidus po 0,25 mg palonosetrono 12 sveikų tiriamųjų, vidutinis (\pm SD) koncentracijos padidėjimas nuo 1 iki 3 dienos buvo $110\% \pm 45\%$.

Farmakokinetikos imitavimai rodo, kad kartą per parą 3 dienas iš eilės į veną leidžiant po 0,25 mg palonosetrono bendra ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) buvo panaši kaip leidžiant į veną vienkartinę 0,75 mg dozę, nors vienkartinės 0,75 mg dozės C_{max} buvo didesnė.

Pasiskirstymas

Vartojant rekomenduojamą dozę, palonosetronas plačiai pasiskirsto organizme, pasiskirstymo tūris – apie 6,9-7,9 l/kg. Apie 62 % palonosetrono prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Palonosetronas pašalinamas dviem keliais: apie 40 % pašalinama per inkstus, apie 50 % metabolizuojama susidarant dviems pirminiems metabolitams, kuriems būdingas mažiau nei 1 % palonosetrono 5HT₃ receptorių antagonistų aktyvumas. *In vitro* metabolizmo tyrimai rodo, kad CYP2D6 ir, kiek mažiau, CYP3A4 bei CYP1A2 izofermentai dalyvauja palonosetrono metabolizme. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp CYP2D6 substratų neaktyvių ir aktyvių metabolitų klinikinių farmakokinetikos parametrų nėra. Vartojant klinikiškai reikšmingomis koncentracijomis, palonosetronas citochromo P450 izofermentų aktyvumo neslopina ir nedidina.

Eliminacija

Suleidus į veną vieną 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [¹⁴C] palonosetrono dozę, po 144 val. šlapime buvo aptikta maždaug 80 % šios dozės, palonosetronas (nepakitęs veikliosios medžiagos forma) sudarė apie 40 % vartotos dozės. Suleidus į veną vieną boliusinę dozę sveikiems pacientams bendras palonosetrono pašalinimas iš organizmo buvo 173 ± 73 ml/min., iš inkstų – 53 ± 29 ml/min. Dėl mažo bendro pašalinimo iš organizmo ir didelio pasiskirstymo tūrio galutinės pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 40 val. 10 proc. pacientų galutinės pusinės eliminacijos trukmė buvo daugiau nei 100 val.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse

Senyvo amžiaus žmonės

Amžius palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturi. Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Lytis palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturi. Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vienkartinės i.v. Aloxi dozės farmakokinetikos duomenys gauti vėžiu sergančių pacientų vaikų ir paauglių pogrupyje (n = 280), vartojant 10 mikrogramų/kg ar 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Padidinus dozę nuo 10 mikrogramų/kg iki 20 mikrogramų/kg, nustatytas dozei proporcingas vidutinės AUC padidėjimas. Po vienkartinės 20 mikrogramų/kg Aloxi dozės infuzijos į veną didžiausia koncentracija plazmoje (C_T), nustatyta pasibaigus 15 minučių infuzijai, visose amžiaus grupėse labai skyrėsi ir paprastai buvo mažesnė < 6 metų nei vyresnio amžiaus pacientams vaikams ir paaugliams. Po 20 mikrogramų/kg

vartojimo pusinės eliminacijos trukmės mediana buvo 29,5 valandos bendrai amžiaus grupėse ir svyravo nuo maždaug 20 iki 30 valandų tarp amžiaus grupių.

Bendras klirensas organizme (l/val./kg) 12-17 metų pacientams buvo panašus kaip sveikiems suaugusiems. Aiškių pasiskirstymo tūrio skirtumų l/kg išraiška nėra.

4 lentelė. Farmakokinetikos parametrai vėžiu sergantiems pacientams vaikams ir paaugliams po 20 mikrogramų/kg Aloxi infuzijos į veną per 15 min. ir suaugusiems vėžiu sergantiems pacientams, kuriems į veną leidžiamos boliusinės 3 ir 10 mikrogramų/kg palonosetrono dozės

	Vėžiu sergantys pacientai vaikai ir paaugliai ^a				Vėžiu sergantys suaugę pacientai ^b	
	< 2 metai	Nuo 2 iki < 6 metų	Nuo 6 iki < 12 metų	Nuo 12 iki < 17 metų	3,0 mikrogramų/kg	10 mikrogramų/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , val.·mikrogramų/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} , val.	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
Klirensas ^c , l/val./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)
Pasiskirstymo tūris ^{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 FK parametrai išreikšti geometrinio vidurkiu (VK), išskyrus T_{1/2}, kuris yra mediana.

^b FK parametrai išreikšti aritmetiniu vidurkiu (SN)

^c Klirensas ir pasiskirstymo tūris pacientams vaikams ir paaugliams buvo skaičiuojami koreguojant pagal svorį 10 mikrogramų/kg ir 20 mikrogramų/kg dozių grupėse kartu. Suaugusiems stulpelio pavadinime nurodytos skirtingos dozės.

^d V_{ss} nustatytas vėžiu sergantiems pacientams vaikams ir paaugliams, V_z nustatytas suaugusiems vėžiu sergantiems pacientams.

Sutrikusi inkstų veikla

Nedidelis arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas reikšmingos įtakos palonosetrono farmakokinetikai neturi. Sunkus inkstų veiklos sutrikimas mažina pasišalinimą iš inkstų, tačiau bendras pašalinimas iš šių pacientų organizmo yra panašus į sveikų pacientų. Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos duomenų apie ligočius, kuriems atliekama hemodializė, nėra.

Sutrikusi kepenų veikla

Sutrikusi kepenų veikla reikšmingos įtakos palonosetrono pasišalinimui iš organizmo, palyginti su sveikais pacientais, neturi. Nors pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, palonosetrono galutinės pusinės eliminacijos trukmė ir vidutinė organizmo ekspozicija yra didesnė, dozės mažinti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Neklinikiniai tyrimai rodo, kad tik vartojant labai dideles palonosetrono koncentracijas gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimas.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaisto prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 4.6 skyrių).

Palonosetronas nėra mutageniškas. Žiurkėms (bet ne pelėms), dvejus metus kas dieną vartojusioms didelės palonosetrono dozės (kiekvienos dozės poveikis buvo ne mažiau nei 30 kartų didesnis už poveikį žmogaus organizmui), padidėjo kepenų auglių, endokrininių neoplazmų (skydliaukės, hipofizio, kasos, antinksčių šerdinės dalies) bei odos auglių skaičius. Veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau kadangi buvo vartojamos didelės dozės, o Aloxi yra skirtas vienkartiniam vartojimui žmonėms, šie duomenys nelaikomi klinikiškai reikšmingais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Dinatrio edetatas
Natrio citratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.
Atidarius flakoną, tirpalą reikia nedelsiant vartoti, likutį reikia sunaikinti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su chlorobutilo silikonu padengtu guminiu kamščiu ir aliuminio dangteliu.
1 flakono su 5 ml tirpalo pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Aloxi skirtas tik vienkartiniam vartojimui; preparato likutį reikia sunaikinti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/306/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. kovo 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aloxi 500 mikrogramų minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 500 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os):
kiekvienoje kapsulėje yra 7 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Lygios, šviesiai rusvai gelsvos, nepermatomos, apvalios arba ovalios formos minkštosios želatinos kapsulės, užpildytos skaidriu, gelsvu tirpalu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aloxi skirtas suaugusiesiems vidutinio stiprumo emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos sukeliama pykinimui bei vėmimui išvengti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aloxi reikia vartoti tik prieš taikant chemoterapiją.

Dozavimas

Suaugusieji

500 mikrogramų palonosetronas turi būti išgeriamas, likus maždaug vienai valandai iki chemoterapijos pradžios.

Senyvo amžiaus pacientai

Senyvo amžiaus ligoniams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Aloxi saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Sutrikusi kepenų veikla

Ligoniams, kurių kepenų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų veikla

Ligoniams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Duomenų apie ligonius, sergančius paskutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė, nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Aloxi galima vartoti kartu su maistu arba atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi palonosetronas gali sulėtinti žarnų turinio slinkimą, ligonius, kuriems buvo pasireiškęs vidurių užkietėjimas arba apyūmio žarnų nepraeinamumo požymiai, po vaisto vartojimo reikia stebėti. Buvo pastebėti du su 750 mikrogramų palonosetrono vartojimu susiję vidurių užkietėjimo su išmatų įstrigimu atvejai, kai ligonius prireikė hospitalizuoti.

Jokios tiriamos palonosetrono dozės nesukėlė klinikiškai reikšmingo QT koreguoto intervalo pailgėjimo. Atliktas specialus išsamus QT/QTc tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, siekiant gauti galutinius duomenis, rodančius palonosetrono poveikį QT/QTc (žr. 5.1 skyrių).

Tačiau, kaip ir kitus 5-HT₃ antagonistus, skirti palonosetroną reikia atsargiai ligoniams, kurių QT intervalas yra pailgėjęs arba gali pailgėti. Tokios aplinkybės būna pacientams, kuriems patiems ar jų kraujo giminaičiams anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, kuriems yra elektrolitų nenormalumas, stazinis širdies nepakankamumas, bradikartija, laidumo sutrikimai, taip pat pacientams, kurie vartoja preparatus nuo aritmijos ar kitus vaistinius preparatus, skatinančius QT intervalo pailgėjimą ar elektrolitų nenormalumus. Prieš skiriant 5-HT₃-antagonistus, turi būti pašalinta hipokalemija ir hipomagnezija.

Vartojant 5-HT₃ antagonistus vienus arba kartu su kitais serotonerginiais vaistais (įskaitant selektyviuosius serotonininio reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) ir serotonininio noradrenalininio reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), nustatyta serotonininio sindromo atvejų. Patartina tinkamai stebėti, ar pacientams nepasireiškia į serotonininio sindromą panašių simptomų.

Kelias dienas po chemoterapijos Aloxi negalima vartoti pykinimui ir vėmimui išvengti ar slopinti, jei tai nėra susiję su kitos chemoterapijos skyrimu.

Aloxi sudėtyje yra sorbitolio. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas. Aloxi kapsulių sudėtyje taip pat gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų. Todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas žemės riešutams arba sojai, nepasireiškia alerginės reakcijos požymių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Palonosetroną daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, šiek tiek CYP3A4 ir CYP1A2 izofermentai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad klinikiškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas palonosetronas citochromo P450 izofermento aktyvumo neslopina ir nedidina.

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

Ikiklinikinių tyrimų metu palonosetronas neslopino penkių tirtų chemoterapinių medžiagų (cisplatino, ciklofosfamido, citarabino, doksorubicino ir mitomicino C) priešnavikinio veikimo.

Metoklopramidas

Klinikinio tyrimo metu reikšmingos sąveikos tarp vienos intraveninės palonosetrono dozės ir pastovios koncentracijos geriamo metoklopramido, kuris yra CYP2D6 inhibitorius, nepastebėta.

CYP2D6 induktoriai ir inhibitoriai

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad vartojimas kartu su CYP2D6 induktoriais (deksametazonu ir rifampicinu) bei inhibitoriais (įskaitant amiodaroną, celekoksibą, chlorpromaziną, cimetidiną, doksorubiciną, fluoksetiną, haloperidolį, paroksetiną, chinidiną, ranitidiną, ritonavirą, sertraliną ir terbinafiną) reikšmingo poveikio palonosetrono pašalinimui neturėjo.

Kortikosteroidai

Palonosetronas kartu su kortikosteroidais buvo vartojamas saugiai.

Serotonerginiai vaistai (pvz., SSRI ir SNRI)

Po 5-HT₃ antagonistų ir kitų serotonerginių vaistų (įskaitant SSRI ir SNRI) vartojimo kartu nustatyta serotonino sindromo atvejų.

Kiti vaistiniai preparatai

Palonosetronas buvo saugiai vartojamas kartu su analgetikais, antiemetikais bei pykinimą slopinančiais vaistais, antispazminiais bei anticholinerginiais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaisto prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra, todėl palonosetroną nėščioms moterims gydytojas turėtų skirti tik būtiniais atvejais.

Žindymas

Kadangi duomenų apie palonosetrono išsiskyrimą į motinos pieną nėra, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie palonosetrono poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neištirtas.

Kadangi palonosetronas gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ar nuovargį, pacientus reikėtų įspėti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 161 pacientui) vartojant 500 mikrogramų dozę dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija, kuri bent galėtų būti susijusi su Aloxi vartojimu, buvo galvos skausmas (3,7 %).

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtos šios nepageidaujamos reakcijos, kurios galėjo arba turbūt buvo susijusios su Aloxi vartojimu. Nepageidaujamos reakcijos skirstomos į dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

Organų sistemos klasė	Dažni	Nedažni
Psichikos sutrikimai		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	
Akių sutrikimai		Akių patinimas
Širdies sutrikimai		Pirmo laipsnio atrioventrikulinė blokada, antro laipsnio atrioventrikulinė blokada
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dispėja
Virškinimo trakto sutrikimai		Vidurių užkietėjimas, pykinimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Tyrimai		Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje

Patekus preparatui į rinką, vartojant palonosetrono injekcinį tirpalą, skirtą leisti į veną, labai retais atvejais (<1/10 000) pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

Klinikinių tyrimų metu buvo vartojamos iki 6 mg dozės. Vartojant didžiausias dozes, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus kaip vartojant kitas dozes, dozės poveikio reakcijoms nepastebėta. Mažai tikėtina Aloxi perdozavimo atveju turi būti taikoma atitinkama slauga. Dializės tyrimai nebuvo atliekami, tačiau dėl didelio pasiskirstymo tūrio manoma, kad dializė nėra efektyvus Aloxi perdozavimo gydymo būdas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys preparatai, serotonino (5HT₃) antagonistai, ATC kodas – A04AA05.

Palonosetronas yra selektyvus aukšto afiniškumo 5HT₃ receptorių antagonistas.

Daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu 635 pacientams buvo taikoma vidutinio emetogeniškumo vėžio chemoterapija. Vienkartinė 250 mikrogramų, 500 mikrogramų arba 750 mikrogramų palonosetrono kapsulės dozė, išgeriama likus valandai iki vidutinio emetogeniškumo vėžio chemoterapijos, buvo palyginta su vienkartinė 250 mikrogramų Aloxi doze, leidžiama į veną likus 30 minučių iki chemoterapijos. Pacientai buvo randomizuotai atrinkti vartoti deksametazoną arba placebo greta jiems skirto gydymo. Dauguma tyrimo pacientų buvo moterys (73 %), baltieji (69 %) ir anksčiau chemoterapija negydyti pacientai (59 %).

Antiemetinis veikimas buvo stebimas 0-24 val., 24-120 val. ir 0-120 val.

Veiksmingumas buvo vertinamas, tiriant, ar geriamos palonosetrono dozės yra ne mažesnio veiksmingumo nei patvirtinta į veną leidžiama preparato forma. Ne mažesnio veiksmingumo kriterijai buvo laikomi įvykdytais, jei geriamos palonosetrono dozės ir patvirtintos į veną leidžiamos preparato dozės bendro atsako rodiklių skirtumo dvipusio 98,3 % patikimumo intervalo apatinė riba buvo didesnė kaip -15 %. Ne mažesnio veiksmingumo riba buvo 15 %.

Kaip parodyta 1 lentelėje, 0–24 val. ir 0–120 val. laiko intervalais nustatytas ne mažesnis geriamų 500 mikrogramų Aloxi kapsulių veiksmingumas nei aktyvaus lyginamojo preparato, tačiau 24–120 val. laikotarpiu ne mažesnio veiksmingumo nenustatyta.

Nors kontrolinių klinikinių tyrimų metu palyginamasis palonosetrono veiksmingumas daugkartiniuose cikluose nebuvo įrodytas, 217 pacientai dalyvavo daugiacentriame, atvirame saugumo tyrime ir buvo gydomi 750 mikrogramų palonosetrono kapsulėmis iki 4 chemoterapijos ciklų, iš viso 654 chemoterapijos ciklus. Likus 30 minučių iki chemoterapijos, maždaug 74 % pacientų taip pat išgėrė vienkartinę deksametazono dozę arba ji buvo suleista į veną. Taikant kartotinius ciklus, bendras atsakas oficialiai tiriamas nebuvo. Tačiau apskritai 0–24 val. laikotarpiu antiemetinis veikimas buvo panašus visų iš eilės kartotų ciklų metu; visų ciklų metu bendras saugumas buvo išlaikytas.

1 lentelė. Reaguojančių pacientų^a procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę

	Geriamasis Aloxi 500 mikrogramų (n = 160)	Į veną leidžiamas Aloxi 250 mikrogramų (n = 162)	Delta	
	%	%	%	
Visiškas atsakas (jokios emezės ir pagalbinių medikamentų)				98,3 % CI^b
0–24 val.	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24–120 val.	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0–120 val.	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Visiška kontrolė (visiškas atsakas ir ne daugiau nei lengvas pykinimas)				p vertė^c
0–24 val.	74,4	68,5	5,9	NS
24–120 val.	56,3	62,3	-6,0	NS
0–120 val.	52,5	56,2	-3,7	NS
Jokio pykinimo (Likert skalė)				p vertė^c
0–24 val.	58,8	57,4	1,4	NS
24–120 val.	49,4	47,5	1,9	NS
0–120 val.	45,6	42,6	3,0	NS

^a Ketinta gydyti grupė.

^b Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad preparato savybės nėra blogesnės. Apatinė riba, didesnė už –15 %, rodo, kad geriamasis Aloxi nėra blogesnis už į veną leidžiamą Aloxi.

^c Chi kvadrato testas. Reikšmingumo lygis, kai alfa 0,0167 (koreguotas daugkartiniams palyginimams).

Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta palonosetrono geba blokuoti jonų kanalus, dalyvaujančius skilvelių depoliarizacijoje bei repoliarizacijoje, ir ilginti veikimo potencialo trukmę.

Palonosetrono poveikis QTc intervalui buvo įvertintas atliekant dvigubai aklą, randomizuotą, paralelinių grupių, placebo ir teigiamu kontroliniu preparatu (moksifloksacinu) kontroliuojamą suaugusių vyrų bei moterų klinikinį tyrimą. Tikslas – įvertinti i.v. vienkartinėmis 0,25, 0,75 ar 2,25 mg dozėmis leidžiamo palonosetrono poveikį 221 sveikų tiriamųjų EKG. Tyrimo metu, vartojant iki 2,25 mg dozes, jokio poveikio QT/QTc intervalo trukmei ir jokiam kitam EKG intervalui nenustatyta. Kliniškai reikšmingų širdies plakimo dažnio, atrioventrikulinio (AV) laidumo ir širdies repoliarizacijos pakitimų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Chemoterapijos sukkelto pykinimo ir vėmimo (CINV) išvengimas

Palonosetrono saugumas ir efektyvumas, leidžiant į veną vienkartinės 3 µg/kg ir 10 µg/kg dozes, buvo tirtas atliekant pirmąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 72 pacientai, priklausantys nuo > 28 dienų iki 23 mėnesių (12 pacientų), nuo 2 iki 11 metų (31 pacientas) ir nuo 12 iki 17 metų (29 pacientai) amžiaus grupėms, kuriems buvo taikoma didelio arba vidutinio emetogeniškumo chemoterapija.

Saugumo problemų, vartojant šias dozes, nebuvo nustatyta. Svarbiausias efektyvumo kintamasis buvo ta dalis pacientų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (CR, apibrėžiamas kaip epizodas be jokios emezės ir pagalbinių medikamentų) per pirmąsias 24 valandas po chemoterapijos pradžios. Efektyvumas po palonosetrono 10 µg/kg, palyginti su palonosetrono 3 µg/kg, vartojimo buvo atitinkamai 54,1 % ir 37,1 %.

Aloxi veiksmingumas chemoterapijos skatinamam pykinimui bei vėmimui išvengti vėžiu sergantiems vaikams ir paaugliams buvo įrodytas antruoju pagrindiniu ne mažesnio preparato veiksmingumo klinikiniu tyrimu, palyginus vienos palonosetrono infuzijos į veną veiksmingumą su gydymo ondansetronu i.v. režimo veiksmingumu. Iš viso 493 pacientai vaikai ir paaugliai nuo 64 parų iki 16,9 metų, kuriems buvo taikoma vidutinio (69,2 %) arba stipraus emetogeniškumo chemoterapija (30,8 %), buvo gydomi 10 mikrogramų/kg (ne daugiau kaip 0,75 mg) palonosetrono, 20 mikrogramų/kg (ne daugiau kaip 1,5 mg) palonosetrono arba ondansetronu (3 x 0,15 mg/kg, didžiausia bendra dozė – 32 mg) likus 30 minučių iki emetogeninį poveikį turinčios vėžio chemoterapijos 1 ciklo metu. Visose gydymo grupėse daugumai pacientų chemoterapija jau buvo taikyta (78,5 %). Taikoma emetogeninį poveikį turinti vėžio chemoterapija apėmė doksorubiciną, ciklofosamidą (< 1 500 mg/m²), ifosfamidą, cisplatiną, daktinomiciną, karboplatiną ir daunorubiciną. Pagalbinis gydymas kortikosteroidais, įskaitant deksametazoną, buvo skiriamas kartu su chemoterapija 55 % pacientų. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiškas atsakas pirmojo chemoterapijos ciklo ūmios vėmimo fazės metu, apibrėžiamas kaip jokio vėmimo, jokio raugėjimo ir jokios pagalbos vaistiniaisi preparatais nebuvimas pirmąsias 24 valandas po chemoterapijos pradžios. Veiksmingumas buvo pagrįstas įrodymu, kad į veną leidžiamas palonosetronas yra ne mažesnio veiksmingumo nei į veną leidžiamas ondansetronas. Ne mažesnio veiksmingumo kriterijai buvo laikomi įvykdytais, jei į veną leidžiamo palonosetrono ir į veną leidžiamo ondansetrono visiško atsako rodiklių skirtumo 97,5% patikimumo intervalo apatinė riba buvo didesnė kaip -15 %. 10 mikrogramų/kg ir 20 mikrogramų/kg palonosetrono grupėse bei ondansetrono grupėje pacientų, kuriems nustatytas VA_{0-24h}, dalis sudarė 54,2 %, 59,4 % ir 58,6 %. Kadangi VA_{0-24h} skirtumo tarp 20 mikrogramų/kg palonosetrono grupės bei ondansetrono grupės 97,5 % patikimumo intervalas (taikant koreguotą pagal sluoksnį Mantelio-Henzelio (*Mantel-Haenszel*) testą) buvo [-11,7 %, 12,4 %], nustatyta, kad 20 mikrogramų/kg palonosetrono dozė buvo ne mažiau veiksminga nei ondansetronas.

Nors šis tyrimas parodė, kad chemoterapijos skatinamam pykinimui bei vėmimui išvengti pacientams vaikams ir paaugliams reikalinga didesnė palonosetrono dozė nei suaugusiesiems, saugumo duomenys atitiko suaugusiesiems nustatytus saugumo duomenis (žr. 4.8 skyrių). Informacija apie farmakokinetiką pateikta 5.2 skyriuje.

Pooperacinio pykinimo ir vėmimo (PONV) išvengimas

Buvo atlikto du vaikų ir paauglių tyrimai. Palonosetrono saugumas ir veiksmingumas, leidžiant į veną vienkartinės 1 mikrogramo/kg ir 3 mikrogramų/kg dozes, buvo palygintas atliekant pirmąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 150 pacientų, priklausančių nuo > 28 parų iki 23 mėnesių (7 pacientai), nuo 2 iki 11 metų (96 pacientai) ir nuo 12 iki 16 metų (47 pacientai) amžiaus grupėms, kuriems buvo atliekama planinė operacija. Saugumo problemų šiose gydymo grupėse nebuvo nustatyta. Pacientų, kuriems per 0–72 valandas po operacijos vėmimo nebuvo, dalis po palonosetrono 1 mikrogramo/kg ir 3 mikrogramų/kg vartojimo buvo panaši (atitinkamai 88 % ir 84 %).

Antrasis vaikų ir paauglių tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai aklas, dviem placebais kontroliuojamas, randomizuotas, paralelinių grupių, aktyviai kontroliuojamas, vienkartinės dozės ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, kuriame buvo lyginamas i.v. palonosetronas (1 mikrogramas/kg, ne daugiau kaip 0,075 mg) su i.v. ondansetronu. Iš viso dalyvavo 670 chirurginių pacientų vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo 30 parų iki 16,9 metų. Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis – visiškas atsakas (VA: jokio vėmimo, jokio raugėjimo ir jokios pagalbos pykinimą slopinančiais vaistiniaisi preparatais nebuvimas) per pirmąsias 24 valandas po operacijos – buvo pasiekta 78,2 % pacientų palonosetrono grupėje ir 82,7 % ondansetrono grupėje. Atsižvelgiant į iš anksto nurodytą -10 % ne mažesnio veiksmingumo ribą, pirminės vertinamosios baigties – visiško atsako (VA) – skirtumo statistinio ne mažesnio veiksmingumo patikimumo intervalas, nustatytas taikant koreguotą

pagal sluoksnį Mantelio-Henzelio testą, buvo [-10,5 %, 1,7 %], taigi ne mažesnis veiksmingumas nebuvo įrodytas. Naujų abejonių dėl saugumo nė vienoje gydymo grupėje nebuvo.

Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas palonosetronas gerai absorbuojamas, absoliutus biologinis pasisavinimas siekia 97 %. Po vienkartinę geriamų dozių naudojant buferinį tirpalą vidutinė maksimali palonosetrono koncentracija (C_{max}) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive ($AUC_{0-\infty}$) didėjo proporcingai dozei, virš 3,0–80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozės sveikiems tiriamiesiems.

36 sveikiems tiriamiesiems vyrams ir moterims išgėrus vienkartinę palonosetrono kapsulių 500 mikrogramų dozę, maksimali palonosetrono koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (vidurkis \pm SN), laikas iki maksimalios koncentracijos (T_{max}) buvo $5,1 \pm 1,7$ val. Tiriamų moterų ($n = 18$) vidutinė AUC buvo 35 % didesnė, o vidutinė C_{max} buvo 26 % didesnė nei tiriamų vyrų ($n = 18$).

Likus valandai iki chemoterapijos, 12 vėžiu sergančių pacientų išgėrus vienkartinę palonosetrono kapsulių 500 mikrogramų dozę, C_{max} buvo $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, o T_{max} buvo $5,1 \pm 5,9$ val. Vėžiu sergančių pacientų AUC buvo 30 % didesnė nei sveikų tiriamųjų.

Labai riebus maistas geriamo palonosetrono C_{max} ir AUC įtakos neturėjo. Todėl Aloxi kapsules galima vartoti su maistu arba atskirai.

Pasiskirstymas

Vartojant rekomenduojamą dozę, palonosetronas plačiai pasiskirsto organizme, pasiskirstymo tūris – apie 6,9-7,9 l/kg. Apie 62 % palonosetrono prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Palonosetronas pašalinamas dviem keliais: apie 40 % pašalinama per inkstus, apie 50 % metabolizuojama susidarant dviems pirminiams metabolitams, kuriems būdingas mažiau nei 1 % palonosetrono 5HT₃ receptorių antagonistų aktyvumas. *In vitro* metabolizmo tyrimai rodo, kad CYP2D6 ir, kiek mažiau, CYP3A4 bei CYP1A2 izofermentai dalyvauja palonosetrono metabolizme. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp CYP2D6 substratų neaktyvių ir aktyvių metabolitų klinikinių farmakokinetikos parametrų nėra. Vartojant klinikiškai reikšmingomis koncentracijomis, palonosetronas citochromo P450 izofermentų aktyvumo neslopina ir nedidina.

Eliminacija

Šešioms sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 750 mikrogramų [¹⁴C] palonosetrono dozę, 85–93 % viso radioaktyvumo pašalinta su šlapimu, 5–8 % pašalinta su išmatomis. Su šlapimu pašalinto nepakitusio palonosetrono kiekis sudarė apie 40 % vartotos dozės. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus palonosetrono kapsulių 500 mikrogramų dozę, palonosetrono galutinė pusinės eliminacijos trukmė ($t_{1/2}$) buvo 37 ± 12 val. (vidurkis \pm SN), vėžiu sergantiems pacientams $t_{1/2}$ buvo 48 ± 19 val. Sveikiems pacientams suleidus į veną maždaug 0,75 mg palonosetrono, palonosetrono bendras pašalinimas iš sveikų tiriamųjų organizmo buvo 160 ± 35 ml/h/kg (vidurkis \pm SN), pašalinimas iš inkstų buvo $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse

Senyvo amžiaus žmonės

Amžius palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturi. Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Lytis palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturi. Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vienkartinės i.v. Aloxi dozės farmakokinetikos duomenys gauti vėžiu sergančių pacientų vaikų ir paauglių pogrupyje (n = 280), vartojant 10 mikrogramų/kg ar 20 mikrogramų/kg. Padidinus dozę nuo 10 mikrogramų/kg iki 20 mikrogramų/kg, nustatytas dozei proporcingas vidutinės AUC padidėjimas. Po vienkartinės 20 mikrogramų/kg Aloxi dozės infuzijos į veną didžiausia koncentracija plazmoje (C_T), nustatyta pasibaigus 15 minučių infuzijai, visose amžiaus grupėse labai skyrėsi ir paprastai buvo mažesnė < 6 metų nei vyresnio amžiaus pacientams vaikams ir paaugliams. Po 20 mikrogramų/kg vartojimo pusinės eliminacijos trukmės mediana buvo 29,5 valandos bendrai amžiaus grupėse ir svyravo nuo maždaug 20 iki 30 valandų tarp amžiaus grupių.

Bendras klirensas organizme (l/val./kg) 12-17 metų pacientams buvo panašus kaip sveikiems suaugusiems. Aiškių pasiskirstymo tūrio skirtumų l/kg išraiška nėra.

2 lentelė. Farmakokinetikos parametrai vėžiu sergantiems pacientams vaikams ir paaugliams po 20 mikrogramų/kg Aloxi infuzijos į veną per 15 min. ir suaugusiems vėžiu sergantiems pacientams, kuriems į veną leidžiamos boliusinės 3 ir 10 mikrogramų/kg palonosetrono dozės

	Vėžiu sergantys pacientai vaikai ir paaugliai ^a				Vėžiu sergantys suaugę pacientai ^b	
	< 2 metai	Nuo 2 iki < 6 metų	Nuo 6 iki < 12 metų	Nuo 12 iki < 17 metų	3,0 mikrogramų/kg	10 mikrogramų/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC _{0-∞} , val. mikrogramų/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} , val.	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
Klirensas ^c , l/val./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)
Pasiskirstymo tūris ^{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 FK parametrai išreikšti geometrinio vidurkiu (VK), išskyrus T_{1/2}, kuris yra mediana.

^b FK parametrai išreikšti aritmetiniu vidurkiu (SN)

^c Klirensas ir pasiskirstymo tūris pacientams vaikams ir paaugliams buvo skaičiuojami koreguojant pagal svorį 10 mikrogramų/kg ir 20 mikrogramų /kg dozių grupėse kartu. Suaugusiems stulpelio pavadinime nurodytos skirtingos dozės.

^d V_{ss} nustatytas vėžiu sergantiems pacientams vaikams ir paaugliams, V_z nustatytas suaugusiems vėžiu sergantiems pacientams.

Sutrikusi inkstų veikla

Nedidelis arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas reikšmingos įtakos palonosetrono farmakokinetikai neturi. Sunkus inkstų veiklos sutrikimas mažina pasišalinimą iš inkstų, tačiau bendras pašalinimas iš šių pacientų organizmo yra panašus į sveikų pacientų. Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos duomenų apie ligočius, kuriems atliekama hemodializė, nėra.

Sutrikusi kepenų veikla

Sutrikusi kepenų veikla reikšmingos įtakos palonosetrono pasišalinimui iš organizmo, palyginti su sveikais pacientais, neturi. Nors pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, palonosetrono galutinės pusinės eliminacijos trukmė ir vidutinė organizmo ekspozicija yra didesnė, dozės mažinti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Neklinikiniai tyrimai rodo, kad tik vartojant labai dideles palonosetrono koncentracijas gali būti blokuojami skilvelių depolarizacijoje ir repolarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimas.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaisto prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 4.6 skyrių).

Palonosetronas nėra mutageniškas. Žiurkėms (bet ne pelėms), dvejus metus kas dieną vartojusioms didelės palonosetrono dozės (kiekvienos dozės poveikis buvo ne mažiau nei 15 kartų didesnis už poveikį žmogaus organizmui), padidėjo kepenų auglių, endokrininių neoplazmų (skydliaukės, hipofizio, kasos, antinksčių šerdinės dalies) bei odos auglių skaičius.

Veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau kadangi buvo vartojamos didelės dozės, o Aloxi yra skirtas vienkartiniam vartojimui žmonėms, šie duomenys nelaikomi klinikiškai reikšmingais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Glicerolio monokaprilokaproatas (I tipo)

Poliglicerolio oleatas

Glicerolis

Išgrynintas vanduo

Butilhidroksianizolas

Kapsulės apvaskalas

Želatina

Sorbitolis

Glicerolis

Titano dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Poliamido/aliuminio/PVC lizdinė plokštelė, kurioje yra viena arba penkios minkštosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/306/003

EU/1/04/306/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. kovo 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Aloxi injekcinis tirpalas: riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

Aloxi minkštosios kapsulės: receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aloxi 250 mikrogramų injekcinis tirpalas
Palonosetronas (vandenilio chlorido forma)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).
Kiekviename 5 ml tirpalo flakone yra 250 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Preparato sudėtyje taip pat yra manitolio, dinatrio edetato, natrio citrato, citrinų rūgšties monohidrato, injekcinio vandens, natrio hidroksido ir vandenilio chlorido rūgšties.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 x 5 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti į veną
Skirta tik vienkartiniam vartojimui

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/306/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Aloxi 250 mikrogramų injekcinis tirpalas
Palonosetronas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aloxi 500 mikrogramų minkštosios kapsulės
Palonosetronas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 500 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Preparato sudėtyje taip pat yra sorbitolio. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 minkštoji kapsulė.
5 minkštosios kapsulės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Aloxi 500 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aloxi 500 mikrogramų minkštosios kapsulės
Palonosetronas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Helsinn

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aloxi 250 mikrogramų injekcinis tirpalas Palonosetronas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aloxi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Aloxi
3. Kaip Jums bus leidžiamas Aloxi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aloxi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aloxi ir kam jis vartojamas

Aloxi sudėtyje yra veikliosios medžiagos palonosetrono. Jis priklauso vaistų, vadinamų serotonino (5HT₃) antagonistais, grupei.

Aloxi vartojamas suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems nei vieno mėnesio vaikams, kad padėtų sumažinti šleikštulio pojūtį arba šleikštulį (pykinimą ir vėmimą), kai taikomas vėžio gydymas, vadinamas chemoterapija.

Šis vaistas blokuoja cheminės medžiagos, vadinamos serotoninu, kuris gali sukelti šleikštulio pojūtį arba vėmimą, veikimą.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Aloxi

Aloxi vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija palonosetronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Aloxi Jums nebus leidžiamas, jeigu Jums tinka bet kuris iš pirmiau pateiktų punktų. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums leisti Aloxi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums leisti Aloxi, jeigu:

- Jums užsikimšo žarna arba anksčiau ne kartą pasireiškė vidurių užkietėjimas;
- Jums arba Jūsų šeimoje buvo nustatyti širdies sutrikimai, pvz., širdies plakimo pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas);
- Jūsų kraujyje sutrikusi tam tikrų mineralų, pvz., kalio ir magnio, pusiausvyra ir tai nebuvo gydoma.

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums leisti Aloxi.

Kiti vaistai ir Aloxi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Ypač svarbu pasakyti jiems, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų.

Vaistai nuo depresijos arba nerimo

Jeigu vartojate vaistų nuo depresijos arba nerimo (įskaitant nurodytus toliau), apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui:

- vaistus, vadinamus SSRI (selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius), pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksamina, citalopramą, escitalopramą;
- vaistus, vadinamus SNRI (serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius), pvz., venlafaksiną, duloksetiną (gali sukelti serotonino sindromą, reikia vartoti atsargiai).

Vaistai, kurie gali veikti Jūsų širdies plakimą

Jeigu vartojate vaistų, kurie veikia širdies plakimą, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui, nes vartojant kartu su Aloxi jie gali sukelti širdies plakimo sutrikimą. Tarp šių vaistų yra:

- vaistai nuo širdies sutrikimų, pvz., amjodaronas, nikardipinas, chinidinas;
- vaistai nuo infekcijų, pvz., moksifloksacinas, eritromicinas;
- vaistai nuo sunkių psichikos sutrikimų, pvz., haloperidolis, chlorpromazinas, kvetiapienas, tioridazinas;
- vaistas nuo šleikštulio pojūčio arba šleikštulio (pykinimo bei vėmimo), vadinamas domperidonu.

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Aloxi, nes vartojant kartu su Aloxi šie vaistai gali sukelti širdies plakimo sutrikimą.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, gydytojas Aloxi Jums neskirs, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar Aloxi gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Aloxi išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jums suleidus šį vaistą, galite pajusti svaigulį ar nuovargį. Jei juntate šį poveikį, nevairuokite, nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

Aloxi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip Jums bus leidžiamas Aloxi

Paprastai Aloxi suleidžia gydytojas ar slaugytojas.

- Šis vaistas Jums bus suleistas likus maždaug 30 min. iki chemoterapijos pradžios.

Suaugusieji

- Rekomenduojama Aloxi dozė yra 250 mikrogramų.
- Ji skiriama kaip injekcija į veną.

Vaikams ir jauniems žmonėms (nuo 1 mėnesio iki 17 metų)

- Gydytojas nustatys tinkamą dozę pagal kūno svorį.

- Didžiausia dozė yra 1 500 mikrogramų.
- Aloxi bus suleidžiamas lašeline (lėta infuzija į veną).

Nerekomenduojama Aloxi leisti dienomis po chemoterapijos, išskyrus tuos atvejus, kai Jums taikomas kitas chemoterapijos ciklas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis

Atsiradus bet kuriam toliau nurodytam sunkiam šalutiniam poveikiui, nedelsdami pasakykite gydytojui:

- alerginė reakcija – požymiai gali būti lūpų, veido, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba apalpinimas, niežtintis gumbuotas bėrimas (dilgėlinė). Šis poveikis yra labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam sunkiam šalutiniam poveikiui, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Atsiradus bet kuriam toliau nurodytam šalutiniam poveikiui, pasakykite gydytojui.

Suaugusiems

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- galvos skausmas, svaigulio pojūtis;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas.

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- venų spalvos pakitimas ir venų padidėjimas;
- jautimasis laimingesniu nei įprasta arba nerimo pojūtis;
- mieguistumo pojūtis arba nemiga;
- apetito sumažėjimas arba netekimas;
- silpnumas, nuovargio pojūtis, karščiavimas arba gripui būdingi simptomai;
- odos nutirpimo, deginimo, dilgčiojimo ar peršėjimo pojūtis;
- niežintis odos bėrimas;
- sutrikęs regėjimas arba akių dirglumas;
- judėjimo sutrikimai;
- skambėjimas ausyse;
- žagsulys, pilvo pūtimas (meteorizmas), burnos džiūvimas ar sutrikęs virškinimas;
- pilvo (skrandžio) skausmas;
- pasunkėjęs šlapinimasis;
- sąnarių skausmas.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam šalutiniam poveikiui, pasakykite gydytojui.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį rodo tyrimai: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis;
- nenormalus širdies plakimas arba nepakankamas kraujo priplūdimas į širdį;
- nenormaliai didelis ar mažas kalio kiekis kraujyje;

- didelis cukraus kiekis kraujyje arba šlapime;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- didelis pigmento bilirubino kiekis kraujyje;
- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų aktyvumas;
- pakitusi elektrokardiograma (pailgėjęs QT intervalas).

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- Deginimas, skausmas arba paraudimas injekcijos vietoje.

Vaikams ir jauniems žmonėms

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- galvos skausmas.

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- svaigulys;
- mėšlungiški kūno judesiai;
- nenormalus širdies plakimo dažnis;
- kosulys ar dusulys;
- kraujavimas iš nosies;
- niežintis odos bėrimas ar dilgėlinė;
- karščiavimas;
- skausmas infuzijos vietoje.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam šalutiniam poveikiui, pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aloxi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant flakono ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Skirtas tik vienkartiniam vartojimui; nesuvargotą tirpalą reikia tvarkyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aloxi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palonosetronas (vandenilio chlorido forma). Kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mikrogramų palonosetrono. Kiekviename 5 ml tirpalo flakone yra 250 mikrogramų palonosetrono.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, dinatrio edetatas, natrio citratas, citrinų rūgštis monohidratas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis.

Aloxi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aloxi injekcinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis tirpalas, tiekiamas vieno I tipo stiklo flakono su chlorobutilo silikonu padengtu guminiu kamščiu ir aliuminio dangteliu 5 ml tirpalo pakuotėje. Kiekviename flakone yra viena dozė.

Tiekama 1 flakono su 5 ml tirpalo pakuotėse.

Registruotojas ir gamintojas

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Aloxi 500 mikrogramų minkštosios kapsulės Palonosetronas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aloxi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Aloxi
3. Kaip vartoti Aloxi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aloxi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aloxi ir kam jis vartojamas

Aloxi sudėtyje yra veikliosios medžiagos palonosetrono. Jis priklauso vaistų, vadinamų serotonino (5HT₃) antagonistais, grupei.

Aloxi vartojamas suaugusiesiems, kad padėtų sumažinti šleikštulio pojūtį arba šleikštulį (pykinimą ir vėmimą), kai taikomas vėžio gydymas, vadinamas chemoterapija.

Šis vaistas blokuoja cheminės medžiagos, vadinamos serotoninu, kuris gali sukelti šleikštulio pojūtį arba vėmimą, veikimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Aloxi

Aloxi vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija palonosetronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Aloxi vartoti negalima, jeigu Jums tinka bet kuris iš pirmiau pateiktų punktų. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Aloxi, jeigu:

- Jums užsikimšo žarna arba anksčiau ne kartą pasireiškė vidurių užkietėjimas;
- Jums arba Jūsų šeimoje buvo nustatyti širdies sutrikimai, pvz., širdies plakimo pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas);
- Jūsų kraujyje sutrikusi tam tikrų mineralų, pvz., kalio ir magnio, pusiausvyra ir tai nebuvo gydoma.

Vaikams

Šio vaisto negalima duoti vaikams.

Kiti vaistai ir Aloxi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti jiems, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų.

Vaistai nuo depresijos arba nerimo

Jeigu vartojate vaistų nuo depresijos arba nerimo (įskaitant nurodytus toliau), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- vaistus, vadinamus SSRI (selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius), pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksamina, citalopramą, escitalopramą;
- vaistus, vadinamus SNRI (serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius), pvz., venlafaksiną, duloksetiną (gali sukelti serotonino sindromą, reikia vartoti atsargiai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Aloxi.

Vaistai, kurie gali veikti Jūsų širdies plakimą

Jeigu vartojate vaistų, kurie veikia širdies plakimą, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, nes vartojant kartu su Aloxi jie gali sukelti širdies plakimo sutrikimą. Tarp šių vaistų yra:

- vaistai nuo širdies sutrikimų, pvz., amjodaronas, nikardipinas, chinidinas;
- vaistai nuo infekcijų, pvz., moksifloksacinas, eritromicinas;
- vaistai nuo sunkių psichikos sutrikimų, pvz., haloperidolis, chlorpromazinas, kvetiapienas, tioridazinas;
- vaistas nuo šleikštulio pojūčio arba šleikštulio (pykinimo bei vėmimo), vadinamas domperidonu.

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Aloxi, nes vartojant kartu su Aloxi šie vaistai gali sukelti širdies plakimo sutrikimą.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, gydytojas Aloxi Jums neskirs, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar Aloxi gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Aloxi išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartoję šį vaistą, galite pajusti svaigulį ar nuovargį. Jei juntate šį poveikį, nevairuokite, nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

Aloxi sudėtyje yra sorbitolio ir gali būti sojų pėdsakų

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra 7 mg sorbitolio (tam tikrų angliavandenių). Jeigu gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, prieš vartodami šio vaisto, pasakykite gydytojui.

Aloxi sudėtyje gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima. Pastebėję alerginės reakcijos požymius, iš karto kreipkitės į gydytoją. Pavyzdžiui, gali pasireikšti lūpų, veido, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba apalpimas, taip pat galite pastebėti niežintį, gumbuotą išbėrimą (dilgėlinę).

3. Kaip vartoti Aloxi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra viena kapsulė (500 mikrogramų).
- Paprastai išgersite kapsulę likus maždaug 60 minučių iki chemoterapijos pradžios.
- Šį vaistą galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Nerekomenduojama Aloxi vartoti dienomis po chemoterapijos, išskyrus tuos atvejus, kai Jums taikomas kitas chemoterapijos ciklas.

Ką daryti pavartojus per didelę Aloxi dozę?

Jei manote, kad galbūt pavartojote per didelę dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Aloxi

Kad pamiršite pavartoti šį vaistą, nėra tikėtina. Tačiau, jeigu manote, kad pamiršote pavartoti dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nustojus vartoti Aloxi

Nenustokite vartoti šio vaisto nepasitarę su gydytoju. Jeigu nusprendėte nevartoti Aloxi (ar kitų panašių vaistų), tikėtina, kad chemoterapija Jums sukels šleikštulį arba šleikštulio pojūtį (pykinimą ir vėmimą).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis

Atsiradus bet kuriam toliau nurodytam sunkiam šalutiniam poveikiui, nedelsdami pasakykite gydytojui:

- alerginė reakcija – požymiai gali būti lūpų, veido, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba apalpinimas, niežtintis, gumbuotas bėrimas (dilgėlinė). Šis poveikis yra labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam sunkiam šalutiniam poveikiui, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Atsiradus bet kuriam toliau nurodytam šalutiniam poveikiui, pasakykite gydytojui.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- galvos skausmas.

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- nemiga,
- dusulys,
- akių patinimas,
- nenormalūs elektros impulsai širdyje,
- vidurių užkietėjimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- padidėjęs pigmento bilirubino (kepenų sutrikimų žymens) kiekis kraujyje,
- raumenų skausmas.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam šalutiniam poveikiui, pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aloxi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aloxi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palonosetronas. Kiekvienoje kapsulėje yra 500 mikrogramų palonosetrono (vandenilio chlorido forma).
- Pagalbinės medžiagos yra glicerolio monokaprilokaproatas (I tipo), poliglicerolio oleatas, glicerolis, išgrynintas vanduo, butilhidroksianizolas, želatina, sorbitolis, titano dioksidas.

Aloxi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aloxi 500 mikrogramų minkštosios kapsulės yra lygios, šviesiai rusvai gelsvos, nepermatomos, apvalios arba ovalios formos minkštosios kapsulės, užpildytos skaidriu, gelsvu tirpalu. Kapsulės tiekiamos poliamido/aliuminio/PVC lizdinėse plokštelėse, kuriose yra viena arba penkios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.