

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aloxi 250 mikrogramu šķīdums injekcijai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma ml satur 50 mikrogramus palonosetrona (palonosetron) hidrohlorīda veidā.  
Katrā 5 ml šķīduma flakonā ir 250 mikrogrami palonosetrona (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijai.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aloxi ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- akūtas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada stipri emetogēna vēža ķīmijterapija;
- sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada mēreni emetogēna vēža ķīmijterapija.

Aloxi ir paredzēts lietošanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 mēneša un vecākiem:

- akūtas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, un sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada mēreni emetogēna vēža ķīmijterapija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Aloxi ir jālieto tikai pirms ķīmijterapijas. Zāles jāievada veselības aprūpes speciālistam atbilstošā medicīniskā uzraudzībā.

#### Devas

##### *Pieaugušie*

250 mikrogramus palonosetrona lieto kā vienreizēju intravenozu *bolus* injekciju, apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas uzsākšanas. Aloxi jāinjicē 30 sekundēs.

Aloxi efektivitāti sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada mēreni un stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, var palielināt, pirms ķīmijterapijas papildus lietojot kortikosteroīdus.

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem devu nav nepieciešams pielāgot.

##### *Pediatriskā populācija*

*Bērni un pusaudži (vecumā no 1 mēneša līdz 17 gadiem):*

20 mikrogramus/kg (maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 1500 mikrogramus) palonosetrona lieto kā vienreizēju 15 minūtēs ievadāmu intravenozu infūziju, ko sāk apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

Aloxi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 mēnesim, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Dati par Aloxi lietošanu sliktas dūšas un vemšanas novēršanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem ir ierobežoti.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību deva nav jāpielāgo.

Nav pieejami dati par pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hemodialīzi.

#### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Tā kā palonosetrons var pagarināt resnās zarnas tranzīta laiku, pacienti, kuriem agrāk ir bijis aizcietējums vai subakūtas zarnu obstrukcijas simptomi, pēc zāļu lietošanas ir jānovēro. Lietojot palonosetronu devā 750 mikrogrami, ir ziņots par diviem gadījumiem, kad radies aizcietējums ar fekāliju sablīvēšanos, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija.

Pie visām pārbaudītajām devām, palonosetrons neizraisīja klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos. Ir veikts īpašs, sīki izstrādāts pētījums par palonosetrona iedarbību uz veselu brīvprātīgo QT/QTc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kaut gan, tāpat kā ar citiem 5-HT<sub>3</sub> antagonistiem, piesardzība jāievēro, palonosetronu lietojot pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos vai tā iespējamu attīstību. Šie nosacījumi attiecas uz pacientiem, kuriem pašiem vai ģimenes anamnēzē bijusi QT intervāla pagarināšanās, elektrolītu novirzes no normas, sastrēguma sirds mazspēja, bradiaritmijas, vadīšanas traucējumi, kā arī uz pacientiem, kuri lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kas izraisa QT pagarināšanos vai elektrolītu novirzes no normas. Hipokaliēmija un hipomagnēmija jākorģē pirms 5-HT<sub>3</sub> antagonistu lietošanas.

Pēc vienu pašu 5-HT<sub>3</sub> antagonistu lietošanas vai pēc to lietošanas kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm (tostarp selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un serotonīna noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)) ziņots par serotonīna sindromu. Atbilstoši ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nerodas serotonīna sindromam līdzīgi simptomi.

Aloxi nevajadzētu lietot, lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu pēc ķīmijterapijas, ja vien tas nav saistīts ar jaunas zāļu devas ievadīšanu.

Viens flakons šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Palonosetronu galvenokārt metabolizē CYP2D6, kā arī nedaudz izoenzīmi CYP3A4 un CYP1A2. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmu pie klīniski atbilstošām koncentrācijām.

### Kīmijterapijas līdzekļi

Preklīniskos pētījumos palonosetrone neinhibēja piecu pārbaudīto līdzekļu antitumorozo darbību (cisplatin, ciklofosfamīds, citarabīns, doksorubicīns un mitomicīns C).

### Metoklopramīds

Klīniskajā pētījumā netika novērota būtiska farmakokinētiska mijiedarbība starp vienreizēju intravenozu palonosetrone devu un perorālu metoklopramīdu līdzsvara koncentrācijā, kas ir CYP2D6 inhibitors.

### CYP2D6 inducētāji un inhibitori

Populācijas farmakokinētiskā pētījumā netika novērota būtiska ietekme uz palonosetrone klīrensu, to lietojot kopā ar CYP2D6 inducētājiem (deksametazonu un rifampicīnu) un inhibitoriem (t.sk. amiodarons, celekoksibs, hlorpromazīns, cimetidīns, doksorubicīns, fluoksetīns, haloperidols, paroksetīns, hinidīns, ranitidīns, ritonavīrs, sertralīns vai terbinafīns).

### Kortikosteroīdi

Palonosetrone var droši lietot kopā ar kortikosteroīdiem.

### Serotonīnerģiskas zāles (piemēram, SSAI un SNAI)

Pēc 5-HT<sub>3</sub> antagonistu un citu serotonīnerģisku zāļu (tostarp SSAI un SNAI) lietošanas vienlaikus ziņots par serotonīna sindromu.

### Citas zāles

Palonosetrone ir droši lietots kopā ar analgētiskiem, antiemētiskiem/sliktu dūšu mazinošiem, kā arī spazmolītiskiem un antiholīnerģiskiem līdzekļiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Klīniskie dati par palonosetrone lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pieejami tikai daļēji dati attiecībā uz pārnēsi caur placentu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palonosetrone lietošanas ietekme uz sievietēm grūtniecības periodā nav pētīta. Līdz ar to palonosetrone grūtniecēm lietot nevajadzētu, ja vien ārsts to neuzskata par nepieciešamu.

### Barošana ar krūti

Tā kā nav datu par palonosetrone izdalīšanos krūts pienā, terapijas laikā barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Datu par palonosetrone ietekmi uz auglību nav.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā palonosetrone var izraisīt reiboni, miegainību vai nogurumu, pacientiem jābūt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, lietojot 250 mikrogramu devu (kopā 633 pacientiem), visbiežāk novērotās blakusparādības, kas, iespējams, ir saistītas ar Aloxi lietošanu, bija galvassāpes (9 %) un aizcietējumi (5 %).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības (NB), kas, iespējams, ir saistītas ar Aloxi lietošanu. Tās tika klasificētas kā biežas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk sastopamas ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Ļoti retas ( $< 1/10\ 000$ ) nevēlamas blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas periodā.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības tālāk ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežas NB (<math>\geq 1/100</math> līdz <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Retākas NB (<math>\geq 1/1000</math> līdz <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Ļoti retas NB° (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, anafilakse, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas un šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperkaliēmija, metabolisma traucējumi, hipokalciēmija, hipokaliēmija, anoreksija, hiperglikēmija, samazināta apetīte	
Psihiskie traucējumi		Trauksme, eiforisks noskaņojums	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis	Miegainība, bezmiegs, parestēzija, pārlietu izteikta miegainība, perifēra sensora neiropātija	
Acu bojājumi		Acu iekaisums, ambliopija	
Ausu un labirinta bojājumi		Slikta dūša pie kustībām, dzīnkstēšana ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija, bradikardija, ekstrasistoles, miokarda išēmija, sinusa tahikardija, sinusa aritmija, supraventrikulāras ekstrasistoles	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hipertensija, vēnu krāsas maiņa, vēnu pietūkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Žagas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējumi Caureja	Dispepsija, vēdera sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, sausa mute, meteorisms	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubīnēmija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alerģisks dermatīts, niezoši izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes	

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežas NB (≥1/100 līdz &lt;1/10)</b>	<b>Retākas NB (≥1/1000 līdz &lt;1/100)</b>	<b>Ļoti retas NB° (&lt;1/10 000)</b>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture, glikozūrija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija, drudzis, nogurums, karstuma sajūta, gripai līdzīga slimība	Reakcija injekcijas vietā*
Izmeklējumi		Paaugstinātas transamināzes, elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls.	

° Pēcreģistrācijas periodā novērotais.

\* Ietver šādas reakcijas: dedzināšana, sacietējumi, diskomforts un sāpes.

### Pediātriskā populācija

Pediātrijas klīniskajos pētījumos par sliktas dūšas un vemšanas novēršanu, ko rada mēreni vai stipri emetogēna vēža ķīmijterapija, 402 pacienti saņēma vienu palonosetrona devu (3, 10 vai 20 mkg/kg). Tabulā norādītas bieži vai retāk novērotas nevēlamās blakusparādības, par ko saņemti ziņojumi pēc palonosetrona lietošanas; ne par vienu nav ziņots, ka biežums būtu >1 %.

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežas NB (≥1/100 līdz &lt;1/10)</b>	<b>Retākas NB (≥1/1000 līdz &lt;1/100)</b>
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, diskinēzija
Sirds funkcijas traucējumi		QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, vadīšanas traucējumi, sinusa tahikardija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, elpas trūkums, asiņošana no deguna
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alerģisks dermatīts, niezoši izsitumi, ādas slimība, nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis, sāpes infūzijas vietā, reakcija infūzijas vietā, sāpes

Nevēlamās blakusparādības tika novērtētas pediātriskajiem pacientiem, kas palonosetronu saņēma ne vairāk kā pirms 4 ķīmijterapijas cikliem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem tika pielietotas devas līdz pat 6 mg. Pie vislielākās devu grupas tika novērots līdzīgs blakusparādību biežums, salīdzinājumā ar citām devu grupām, un netika novērota no devas atkarīga ietekme. Pārdozēšana ar Aloxi ir maz iespējama, bet tās gadījumā būtu nepieciešama uzturoša terapija. Pētījumi ar dialīzes pielietošanu nav veikti, taču plašās izplatības dēļ maz ticams, ka dialīze būs efektīva ārstēšanas metode Aloxi pārdozēšanas gadījumā.

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem klīniskajos pētījumos bērniem.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, serotonīna (5HT<sub>3</sub>) antagonisti. ATĶ kods: A04AA05

Palonosetrons ir selektīvs augstas afinitātes 5HT<sub>3</sub> receptoru antagonists.

Divos randomizētos, dubultaklos pētījumos, kuros kopā piedalījās 1132 pacienti, kuri saņēma vidēji emetogēnu ķīmijterapiju, kas iekļāva cisplatīnu  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatīnu, ciklofosfamīdu  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> un doksorubicīnu  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, tika salīdzināti 250 mikrogrami un 750 mikrogrami palonosetrona ar 32 mg ondansetrona (pusperiods 4 stundas) vai 100 mg dolasetrona (pusperiods 7,3 stundas), lietojot intravenozi 1. dienā, bez deksametazona.

Randomizētā, dubultaklā pētījumā, kurā kopā piedalījās 667 pacienti, kuri saņēma stipri emetogēnu ķīmijterapiju, kas iekļāva cisplatīnu  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīdu  $> 1500$  mg/m<sup>2</sup> un dakarbazīnu, tika salīdzināti 250 mikrogrami un 750 mikrogrami palonosetrona ar 32 mg ondansetrona, lietojot intravenozi 1. dienā. Deksametazons tika ievadīts profilaktiski pirms ķīmijterapijas 67 % pacientu.

Galvenais pētījumu mērķis nebija paredzēts, lai izvērtētu palonosetrona efektivitāti aizkavētas sliktas dūšas vai vemšanas gadījumā. Antiemētiskā iedarbība tika novērota laikā no 0–24 stundām, 24–120 stundām un 0–120 stundām. Rezultāti, kas iegūti pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju un stipri emetogēnu ķīmijterapiju, ir apkopoti tabulās tālākā tekstā.

Palonosetrons bija līdzvērtīgs, pretstatot salīdzināmajām zālēm akūtajā vemšanas fāzē, lietojot gan vidēji, gan stipri emetogēnu terapiju.

Lai arī kontrolētos klīniskos pētījumos netika uzskatāmi parādīta salīdzinoša palonosetrona efektivitāte daudzkārtējos ciklos, trijos 3. fāzes pētījumos iesaistītie 875 pacienti turpināja dalību atklātos pētījumos par drošumu, un tika ārstēti ar 750 mikrogramiem palonosetrona līdz 9 papildu ķīmijterapijas cikliem. Vispārējais drošums saglabājās visos ciklos.

**1. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ondansetronu<sup>a</sup>.**

	Aloxi 250 mikrogrami (n = 189)	Ondansetrons 32 miligrami (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)</b>				<b>97,5 % TI<sup>b</sup></b>
0–24 stundas	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24–120 stundas	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0–120 stundas	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	76,2	65,4	10,8	NS
24–120 stundas	66,7	50,3	16,4	0,001
0–120 stundas	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Bez slikta dūšas (Likerta skala)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	60,3	56,8	3,5	NS
24–120 stundas	51,9	39,5	12,4	NS
0–120 stundas	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.

<sup>b</sup> Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka Aloxi ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.

<sup>c</sup> Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis  $\alpha = 0,05$ .



**2. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par vidēji emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar dolasetronu<sup>a</sup>.**

	Aloxi 250 mikrogrami (n = 185) %	Dolasetrons 100 miligrami (n = 191) %	Delta %	
<b>Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)</b>				<b>97,5 % TI<sup>b</sup></b>
0–24 stundas	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24–120 stundas	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0–120 stundas	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	57,1	47,6	9,5	NS
24–120 stundas	48,1	36,1	12,0	0,018
0–120 stundas	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Bez sliktas dūšas (Likerta skala)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	48,7	41,4	7,3	NS
24–120 stundas	41,8	26,2	15,6	0,001
0–120 stundas	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.

<sup>b</sup> Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka Aloxi ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.

<sup>c</sup> Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis  $\alpha = 0,05$ .

**3. tabula. Pacientu reakcija procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm pētījumos par stipri emetogēnu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ondansetronu<sup>a</sup>.**

	Aloxi 250 mikrogrami (n = 223)	Ondansetrons 32 miligrami (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildus zāles)</b>				<b>97,5 % TI<sup>b</sup></b>
0–24 stundas	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24–120 stundas	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0–120 stundas	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	56,5	51,6	4,9	NS
24–120 stundas	40,8	35,3	5,5	NS
0–120 stundas	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Bez slikta dūšas (Likerta skala)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	53,8	49,3	4,5	NS
24–120 stundas	35,4	32,1	3,3	NS
0–120 stundas	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.

<sup>b</sup> Pētījumos bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka Aloxi ir līdzvērtīgs salīdzināmām zālēm.

<sup>c</sup> Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmenis  $\alpha = 0,05$ .

CINV klīniskajos pētījumos palonosetrona ietekme uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu un EKG parametriem, ieskaitot QTc, bija salīdzināma ar odansetrona un dolasetrona iedarbību. Neklīniskajos pētījumos noskaidrojās, ka palonosetrons spēj bloķēt kambaru depolarizācijā un repolarizācijā iesaistītos jonu kanālus, kā arī pagarināt darbības potenciālu.

Palonosetrona iedarbība uz QTc intervālu tika vērtēta dubultklā randomizētā paralēlā placebo un pozitīvi (moksifloksacīns) kontrolētā pētījumā, kurā tika iesaistīti gan pieauguši vīrieši, gan sievietes. Pētījuma mērķis bija novērtēt vienreizēji intravenozi ievadītas 0,25, 0,75 vai 2,25 mg palonosetrona devas ietekmi uz 221 veselu indivīdu EKG. Pētījuma gaitā tika konstatēts, ka devas līdz 2,25 mg QT/QTc intervālu garumu, kā arī citus EKG intervālus neietekmē. Klīniski nozīmīgas sirdsdarbības ātruma, atrioventrikulārās (AV) pārvades un sirds repolarizācijas pārmaiņas netika konstatētas.

#### Pediātriskā populācija

##### Ķīmijterapijas radītas slikta dūšas un vemšanas novēršana (CINV)

Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 3 µg/kg vai 10 µg/kg devu, tika pētīta pirmajā klīniskajā pētījumā 72 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (12 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (31 pacients) un vecumā no 12 līdz 17 gadiem (29 pacienti), kuri saņēma stipri vai mēreni emetogēnu ķīmijterapiju. Drošuma problēmas neradās nevienā no devu līmeņiem. Galvenais efektivitātes mainīgais parametrs bija pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju (PR, definēta kā vemšanas epizožu neesamība, nelietojot zāles vemšanas kupēšanai) 24 stundas pēc ķīmijterapijas līdzekļa ievadīšanas sākuma. 10 µg/kg palonosetrona devas efektivitāte, salīdzinot ar 3 µg/kg devu, bija attiecīgi 54,1 % un 37,1 %.

Aloxi efektivitāte ķīmijterapijas radītas slikta dūšas un vemšanas novēršanā pediātriskiem vēža pacientiem tika pierādīta otrā centrālā līdzvērtīguma pētījumā, salīdzinot vienu intravenozi palonosetrona infūziju un intravenozi ievadīta ondansetrona režīmu. Kopumā 493 pediātrijas pacienti vecumā no 64 dienām līdz 16,9 gadiem pirms mēreni (69,2 %) līdz stipri emetogēnas ķīmijterapijas

(30,8 %) tika ārstēti ar palonosetronu 10 µg/kg (maksimāli 0,75 mg), palonosetronu 20 µg/kg (maksimāli 1,5 mg) vai ondansetronu (3 x 0,15 mg/kg, maksimālā kopējā deva 32 mg), ko 1. ciklā ievadīja 30 minūtes pirms emetogēnas ķīmijterapijas sākšanas. Vairākumam pacientu (78,5 %) visās ārstēšanas grupās šis ķīmijterapijas kurss nebija pirmais. Ievadītās emetogēnās ķīmijterapijas veidi bija šādi: doksorubicīns, ciklofosfamīds (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamīds, cisplatīns, daktinomicīns, karboplatīns un daunorubicīns. Papildu kortikosteroīdi, starp tiem arī deksametazons, kopā ar ķīmijterapiju tika ievadīti 55 % pacientu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; definēta kā reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez glābējzāļu lietošanas pirmajās 24 stundās pēc ķīmijterapijas sākšanas) pirmā ķīmijterapijas cikla akūtājā fāzē. Efektivitāti pamatoja pierādītais intravenozi ievadīta palonosetrona līdzvērtīgums, salīdzinot ar intravenozi ievadītu ondansetronu. Līdzvērtīguma kritēriji tika sasniegti tad, ja 97,5 % ticamības intervāla zemākā robeža atšķirībai intravenozi ievadīta palonosetrona pilnas atbildes reakcijas rādītājā mīnus intravenozi ievadīta ondansetrona rādītājā bija lielāka par –15 %. Palonosetrona 10 µg/kg, palonosetrona 20 µg/kg un ondansetrona grupās pacientu proporcija ar CR<sub>0-24h</sub> bija 54,2 %, 59,4 % un 58,6 %. Tā kā 97,5 % ticamības intervāls (slāņiem pielāgots *Mantel-Haenszel* tests) par atšķirību CR<sub>0-24h</sub> rādītājā starp palonosetronu 20 µg/kg un ondansetronu bija [–11,7 %, 12,4 %], tad tika pierādīts 20 µg/kg palonosetrona devas un ondansetrona līdzvērtīgums.

Tā kā šajā pētījumā pierādīja, ka pediatrijas pacientiem, lai novērstu ķīmijterapijas radītu sliktu dūšu un vemšanu, vajadzīga lielāka palonosetrona deva nekā pieaugušajiem, drošuma profils atbilst pieaugušajiem pierādītajam profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informācija par farmakokinētiku sniegta 5.2. apakšpunktā.

#### Pēcooperācijas sliktas dūšas un vemšanas novēršana

Pediatrikajā populācijā tika veikti divi pētījumi. Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 1 µg/kg vai 3 µg/kg devu, tika salīdzināta pirmajā klīniskā pētījumā 150 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (7 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (96 pacienti) un vecumā no 12 līdz 16 gadiem (47 pacienti), kuriem tika veiktas plānveida operācijas. Drošuma problēmas neradās nevienā no terapijas grupām. Pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 0 līdz 72 stundām pēc operācijas vemšanas nebija, būtiski neatšķīrās – neatkarīgi no tā, vai viņi saņēma 1 µg/kg vai 3 µg/kg palonosetrona (88 % vs. 84 %).

Otrais pētījums pediatrikajā populācijā bija daudzcentru, dubultakls, divkārtslēpts, randomizēts paralēlu grupu aktīvi kontrolēts vienas devas līdzvērtīguma pētījums, kur salīdzināja intravenozi ievadītu palonosetronu (1 µg/kg, maks. 0,075 mg) un intravenozi ievadītu ondansetronu. Kopumā piedalījās 670 ķirurģiski ārstētu pediatrijas pacientu vecumā no 30 dienām līdz 16,9 gadiem. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs – pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez antiemētisko glābējzāļu lietošanas) pirmajās 24 stundās pēc operācijas tika sasniegts 78,2 % pacientu palonosetrona grupā un 82,7 % pacientu ondansetrona grupā. Ja iepriekš noteiktā līdzvērtīguma robeža ir –10 %, slāņiem pielāgotais *Mantel-Haenszel* statistiskais līdzvērtīguma ticamības intervāls atšķirībai primārajā mērķa kritērijā – pilna atbildes reakcija (CR) – bija [–10,5, 1,7 %], tātad līdzvērtīgums netika pierādīts. Nevienā no ārstēšanas režīmu grupām netika konstatēti jauni aspekti bažām par drošumu.

Informāciju par izmantošanu pediatrikajai populācijai skatīt 4.2. apakšpunktā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas, sākotnēja koncentrācijas samazināšanās plazmā, turpinās ar lēnu izvadīšanu no organisma ar aptuveni 40 stundu ilgu vidējo beigu eliminācijas pusperiodu. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC<sub>0-∞</sub>), parasti ir proporcionāli devai, tās diapazonā 0,3–90 µg/kg veseliem cilvēkiem un vēža pacientiem.

11 sēklinieku vēža slimniekiem, kuri trīs 0,25 mg lielas palonosetrona devas saņēma intravenozi reizi dienā katru otro dienu, tā koncentrācija plazmā no 1. dienas līdz 5. dienai pieauga vidēji par  $42 \pm 34$  % ( $\pm$  SN). 12 veseliem indivīdiem, kuri 0,25 mg lielu palonosetrona devu saņēma reizi dienā 3 dienas pēc kārtas, tā koncentrācija plazmā no 1. dienas līdz 3. dienai pieauga vidēji par  $110 \pm 45$  % ( $\pm$  SN).

Farmakokinētiskā simulācija ļauj secināt, ka reizi dienā trīs dienas pēc kārtas ievadītā 0,25 mg palonosetrona kopējā iedarbība ( $AUC_{0-\infty}$ ) atbilst intravenozi ievadītai vienai 0,75 mg devai, lai gan vienas devas 0,75 mg  $C_{max}$  bija augstāks.

#### Izkliede

Palonosetrons ieteiktajā devā plaši izplatās organismā ar šķietamo izklijes tilpumu no 6,9 līdz 7,9 l/kg. Aptuveni 62 % palonosetrona saistās ar plazmas proteīniem.

#### Biotransformācija

Palonosetrons eliminējas pa diviem ceļiem – apmēram 40 % tiek izvadīti caur nierēm un aptuveni 50 % metabolizējas, veidojot divus galvenos metabolītus, kuriem 5HT<sub>3</sub> receptoru antagonistiskā darbība ir mazāka nekā 1 % no palonosetrona radītās. *In vitro* metabolisma pētījumos pierādījies, ka CYP2D6 un mazākā mērā – CYP3A4 un CYP1A2 izoenzīmi, iesaistās palonosetrona metabolismā. Taču klīniskie farmakokinētikas parametri būtiski neatšķiras vājiem un spēcīgiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem. Klīniski atbilstošās koncentrācijas palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmus.

#### Eliminācija

Pēc vienas intravenozas 10 mikrogrami/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetrona devas ievadīšanas, aptuveni 80 % devas 144 stundu laikā tika izvadīti ar urīnu, kurā palonosetrons kā neizmainīta aktīvā viela bija apmēram 40 % no ievadītās devas. Pēc vienreizējas intravenozas *bolus* injekcijas veseliem pacientiem kopējais palonosetrona organisma klīrenss bija  $173 \pm 73$  ml/min. un nieru klīrenss –  $53 \pm 29$  ml/min. Zemā kopējā organisma klīrensa un lielā izklijes tilpuma rezultātā beigu eliminācijas pusperiods no plazmas bija aptuveni 40 stundas. Desmit procentiem pacientu vidējais beigu eliminācijas pusperiods bija garāks par 100 stundām.

#### Farmakokinētika īpašām populācijām

##### *Gados vecāki cilvēki*

Vecums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem devu pielāgot nav nepieciešams.

##### *Dzimums*

Dzimums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Atkarībā no dzimuma devu pielāgot nav nepieciešams.

##### *Pediātriskā populācija*

Farmakokinētikas dati par vienu intravenozi ievadītu Aloxi devu tika iegūti no pediātrisko vēža pacientu apakškopas (n = 280), kuri saņēma 10 μg/kg vai 20 μg/kg. Ja deva no 10 μg/kg tika palielināta līdz 20 μg/kg, tika novērots devai proporcionāls pieaugums vidējā AUC rādītājā. Pēc intravenozi ievadītas Aloxi 20 μg/kg vienas devas infūzijas dati ziņojumos par koncentrācijas kulmināciju plazmā ( $C_T$ ) 15 minūšu infūzijas beigās visās vecumgrupās ievērojami atšķīrās, tika novērota tendence, ka pacientiem <6 gadu vecumā tie ir zemāki nekā vecākiem pediātriskās populācijas pacientiem. Vidējais eliminācijas pusperiods vecumgrupās kopumā bija 29,5 stundas un pēc 20 μg/kg devas ievades svārstījās apmēram no 20 līdz 30 stundām visās vecuma grupās.

Kopējais organisma klīrenss (l/h/kg) pacientiem no 12 līdz 17 gadiem bija līdzīgs kā veseliem pieaugušajiem. Nav skaidri izteiktas atšķirības izklijes tilpumā, ja rādītāju izsaka l/kg.

**4. tabula. Farmakokinētikas parametri pediatrikiem vēža pacientiem pēc 15 minūšu ilgās intravenozas Aloxi 20 µg/kg infūzijas un pieaugušiem vēža pacientiem, kas intravenozas bolus injekcijas veidā saņēma palonosetrona devu 3 un 10 µg/kg.**

	Pediatriki vēža pacienti <sup>a</sup>				Pieauguši vēža pacienti <sup>b</sup>	
	<2 g.	No 2 līdz <6 g.	No 6 līdz <12 g.	No 12 līdz <17 g.	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , stundas	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
Klīrenss <sup>c</sup> , 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)
Izkliedes tilpums <sup>c, d</sup> , 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)

<sup>a</sup> FK parametri izteikti kā vidējās ģeometriskās vērtības (VK), izņemot eliminācijas pusperiodu T<sub>1/2</sub>, kam norādītas vidējās vērtības.

<sup>b</sup> FK parametri izteikti kā vidējās aritmētiskās vērtības (SN).

<sup>c</sup> Klīrenss un izkliedes tilpums pediatrikajiem pacientiem pēc pielāgošanas ķermeņa masai tika aprēķināts kombinēti no 10 µg/kg un 20 µg/kg devu grupām. Atšķirīgie devu līmeņi pieaugušajiem norādīti ailes virsrakstā.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> rādītājs ziņots pediatrikiem vēža pacientiem, bet V<sub>z</sub> rādītājs ziņots pieaugušiem vēža pacientiem.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētikas parametrus. Smagi nieru darbības traucējumi samazina nieru klīrensu, taču šo pacientu un veselo cilvēku kopējais organisma klīrenss ir līdzīgs. Pacientiem ar nieru nepietiekamību devu pielāgot nav nepieciešams. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona kopējo organisma klīrensu salīdzinājumā ar veseliem pacientiem. Pacientiem ar aknu nepietiekamību devu pielāgot nav nepieciešams. Kaut palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods un vidējā sistēmiskā iedarbība palielinās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tas neattaisno devas samazināšanu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neklīniskie standartpētījumi norāda, ka palonosetrons, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietots, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar ventrikulāro de- un re-polarizāciju, un pagarināt darbības potenciālo ilgumu.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Pētījumiem ar dzīvniekiem ir pieejami tikai ierobežots skaits datu attiecībā uz pārnēsi caur placentu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palonosetrons nav mutagēns. Lielas palonosetrona devas (katrai devai izraisot vismaz 30 reizes cilvēka terapeitiskās devas un iedarbības ilgumu), lietotas divus gadus katru dienu, palielināja aknu audzēju, endokrīno dziedzeru neoplāzijas (vairogdziedzerī, hipofīzē, aizkuņģa dziedzerī, virsnieru serdē) un ādas audzēju sastopamības biežumu žurkām, bet ne pelēm. Šos procesus izraisošie mehānismi nav pilnībā izprotami, bet tā kā tika izmantotas lielas devas, bet cilvēkiem Aloxi ir paredzēts vienreizējai ievadīšanai, tad, klīniskai lietošanai iegūtie dati nav uzskatāmi par būtiski nozīmīgiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Dinātrija edetāts  
Nātrija citrāts  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)  
Sālsskābe (pH korekcijai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Pēc flakona atvēršanas šķīdums ir nekavējoties jāizlieto un neizmantotais šķīdums – jālikvidē.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases stikla flakons ar hlorbutila silikonizētu gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.  
Iepakojumā ir 1 flakons ar 5 ml šķīduma.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.  
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Īrija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/04/306/001

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 22. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aloxi 500 mikrogramu mīkstās kapsulas.

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra kapsula satur 500 mikrogramus palonosetrona (palonosetron) hidrohlorīda veidā.

Palīgviela(-s):

Katra kapsula satur 7 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

Mīkstā kapsula.

Gludas, gaiši bēšas, necaurspīdīgas, apaļas vai ovālas, mīksta želatīna kapsulas, pildītas ar dzidru, dzeltenīgu šķīdumu.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Aloxi ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada mēreni emetogēna vēža ķīmijterapija.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Aloxi ir jālieto tikai pirms ķīmijterapijas.

Devas

Pieaugušie

500 mikrogramus palonosetrona lieto perorāli apmēram vienu stundu pirms ķīmijterapijas sākšanas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devu nav nepieciešams pielāgot.

Pediatriskā populācija

Aloxi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.



## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību deva nav jāpielāgo.

Nav pieejami dati par pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hemodialīzi.

### Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Aloxi drīkst lietot ar uzturu vai bez tā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Tā kā palonosetrons var pagarināt resnās zarnas tranzīta laiku, pacienti, kuriem agrāk ir bijis aizcietējums vai subakūtas zarnu obstrukcijas simptomi, pēc zāļu lietošanas ir jānovēro. Lietojot palonosetronu devā 750 mikrogrami, ir ziņots par diviem gadījumiem, kad radies aizcietējums ar fekāliju sablīvēšanos, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija.

Pie visām pārbaudītajām devām palonosetrons neizraisīja klīniski nozīmīgu koriģētā QT intervāla pagarināšanos. Ir veikts īpašs, sīki izstrādāts pētījums par palonosetrona iedarbību uz veselu brīvpriekšējo QT/QTc (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Kaut gan, tāpat kā ar citiem 5-HT<sub>3</sub> antagonistiem, piesardzība jāievēro, palonosetronu lietojot pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos vai tā iespējamu attīstību. Šie nosacījumi attiecas uz pacientiem, kuriem pašiem vai ģimenes anamnēzē bijusi QT intervāla pagarināšanās, elektrolītu novirzes no normas, sastrēguma sirds mazspēja, bradiaritmijas, vadīšanas traucējumi, kā arī uz pacientiem, kuri lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kas izraisa QT pagarināšanos vai elektrolītu novirzes no normas. Hipokaliēmija un hipomagnēmija jākorģē pirms 5-HT<sub>3</sub> antagonistu lietošanas.

Pēc vienu pašu 5-HT<sub>3</sub> antagonistu lietošanas vai pēc to lietošanas kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm (tostarp selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)) ziņots par serotonīna sindromu. Atbilstoši ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nerodas serotonīna sindromam līdzīgi simptomi.

Aloxi nevajadzētu lietot, lai novērstu slikto dūšu un vemšanu pēc ķīmijterapijas, ja vien tas nav saistīts ar jaunas zāļu devas ievadīšanu.

Aloxi satur sorbītu. Pacienti ar retām iedzimtām fruktozes nepanesības problēmām šīs zāles lietot nedrīkst. Aloxi kapsulas tāpat var saturēt no sojas iegūta lecitīna zīmes. Tāpēc pacienti, kuriem ir konstatēta paaugstināta jutība pret zemesriekstiem vai soju, ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu alerģiskas reakcijas simptomus.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Palonosetronu galvenokārt metabolizē CYP2D6, kā arī nedaudz izoenzīmi CYP3A4 un CYP1A2. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmu pie klīniski atbilstošām koncentrācijām.

#### Kīmijterapijā izmantojamās zāles

Preklīniskajos pētījumos palonosetrons neinhibēja piecu pārbaudīto līdzekļu antitumorozo darbību (cisplafīns, ciklofosfamīds, citarabīns, doksorubicīns un mitomicīns C).

#### Metoklopramīds

Klīniskajā pētījumā netika novērota būtiska farmakokinētiska mijiedarbība starp vienreizēju intravenozu palonosetrona devu un perorālu metoklopramīdu līdzsvara koncentrācijā, kas ir CYP2D6 inhibitors.

#### CYP2D6 inducētāji un inhibitori

Populācijas farmakokinētiskā pētījumā netika novērota būtiska ietekme uz palonosetrona klīrensu, to lietojot kopā ar CYP2D6 inducētājiem (deksametazonu un rifampicīnu) un inhibitoriem (t.sk. amiodarons, celekoksībs, hlorpromazīns, cimetidīns, doksorubicīns, fluoksetīns, haloperidols, paroksetīns, hinidīns, ranitidīns, ritonavīrs, sertralīns vai terbinafīns).

#### Kortikosteroīdi

Palonosetronu var droši lietot kopā ar kortikosteroīdiem.

#### Serotonīnerģiskas zāles (piemēram, SSAI un SNAI)

Pēc 5-HT<sub>3</sub> antagonistu un citu serotonīnerģisku zāļu (tostarp SSAI un SNAI) lietošanas vienlaikus ziņots par serotonīna sindromu.

#### Citas zāles

Palonosetrons ir droši lietots kopā ar analģētiskiem, antiemētiskiem/sliktu dūšu mazinošiem, kā arī spazmolītiskiem un antiholīnerģiskiem līdzekļiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Klīniskie dati par palonosetrona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pieejami tikai daļēji dati attiecībā uz pārnesei caur placentu (skatīt 5.3. apakšpunktā). Palonosetrona lietošanas ietekme uz sievietēm grūtniecības periodā nav pētīta, tāpēc palonosetronu grūtniecēm lietot nevajadzētu, ja vien ārsts to neuzskata par nepieciešamu.

#### Barošana ar krūti

Tā kā nav datu par palonosetrona izdalīšanos krūts pienā, terapijas laikā barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par palonosetrona ietekmi uz auglību nav.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā palonosetrons var izraisīt reiboni, miegainību vai nogurumu, pacientiem jābūt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskajos pētījumos, lietojot 500 mikrogramu devu (kopā 161 pacientiem), visbiežāk novērotā blakusparādība, kas, iespējams, ir saistīta ar Aloxi lietošanu, bija galvassāpes (3,7 %).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas tālāk uzskaitītās nevēlamas blakusparādības (NB), kas, iespējams, ir saistītas ar Aloxi lietošanu. Tās tika klasificētas kā biežas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk sastopamas ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežas NB	Retākas NB
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Bezmiegs
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes	
<b>Acu bojājumi</b>		Acu pietūkums
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Pirmās pakāpes atriometrikulāra blokāde, otrās pakāpes atriometrikulāra blokāde
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas daļes slimības</b>		Elpas tūkums
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		Aizcietējums, slikta dūša
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Muskuļu sāpes
<b>Izmeklējumi</b>		Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

Pēc reģistrācijas periodā ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas pēc palonosetrona šķīduma injekcijai intravenozas lietošanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Klīniskajos pētījumos tika pielietotas devas līdz pat 6 mg. Pie visaugstākās devu grupas tika novērots līdzīgs nevēlamu blakusparādību biežums kā citās devu grupās un netika novērota no devas atkarīga ietekme. Pārdozēšana ar Aloxi ir maz iespējama, bet tās gadījumā būtu nepieciešama uzturoša terapija. Pētījumi ar dialīzes pielietošanu nav veikti, taču plašās izplatības dēļ maz ticams, ka dialīze būs efektīva ārstēšanas metode Aloxi pārdozēšanas gadījumā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un slikto dūšu, serotonīna (5HT<sub>3</sub>) antagonisti, ATĶ kods: A04AA05

Palonosetrons ir selektīvs augstas afinitātes 5HT<sub>3</sub> receptoru antagonists.

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvi kontrolētā pētījumā, tika apsekoti 635 pacienti, kuri saņēma vidēji emetogēnu pretvēža ķīmijterapiju. Vienu stundu pirms vidēji emetogēnas ķīmijterapijas lietoja palonosetrona kapsulu 250 μg, 500 μg vai 750 μg devas iedarbība tika salīdzināta ar 30 minūtes pirms ķīmijterapijas intravenozi veiktas vienas 250 μg Aloxi injekcijas iedarbību. Pacienti randomizēti papildus savai terapijai saņēma vai nu deksametazonu, vai placebo. Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu bija sievietes (73 %), eiropeidās rases pārstāvji (69 %) un cilvēki, kas ķīmijterapiju

lietoja pirmo reizi (59 %). Antiemētiskā iedarbība tika novērota laikā no 0 līdz 24 stundām, no 24 līdz 120 stundām un no 0 līdz 120 stundām.

Efektivitātes kritērijs bija perorāli lietotu palonosetrona devu iedarbības līdzvērtīgums reģistrēto intravenozo zāļu iedarbībai. Iedarbība tika atzīta par līdzvērtīgu, ja starpībai starp pilnīgu reakciju uz perorāli ievadītu palonosetrona devu un intravenozi ievadītu palonosetrona devu abpusējā 98,3 % ticamības intervāla apakšējā robeža bija lielāka par -15 %. Līdzvērtīguma robeža bija 15 %.

Kā redzams 1. tabulā, perorāli ievadītu Aloxi kapsulu 500 µg deva salīdzināšanai izmantotajām aktīvajām zālēm līdzvērtīgi iedarbojās laika periodos no 0 līdz 24 stundām un no 0 līdz 120 stundām, savukārt laika periodā no 24 līdz 120 stundām līdzvērtīgums netika apliecināts.

Lai arī kontrolētos klīniskos pētījumos netika uzskatāmi parādīta salīdzinoša palonosetrona efektivitāte daudzkārtējos ciklos, 217 pacienti tika iekļauti daudzcentru atklātā pētījumā par drošumu un tika ārstēti ar palonosetrona kapsulu 750 mikrogramu devām, tās saņemot līdz 4 ķīmijterapijas cikliem. Kopumā tika veikti 654 ķīmijterapijas cikli. Apmēram 74 % pacientu 30 minūtes pirms ķīmijterapijas saņēma arī vienu deksametazona devu perorāli vai intravenozi. Pilnīga reakcija, zāles lietojot vairākos ciklos, formāli netika vērtēta, tomēr vispārējais antiemetiskais efekts 0–24 stundu periodā pēc kārtas veiktajos ciklos bija līdzvērtīgs un vispārējais drošums saglabājās visos ciklos.

### 1. tabula. Pacientu īpatsvars<sup>a</sup> procentos pa ārstēšanas grupām un fāzēm.

	Aloxi perorāli 500 mikrogrami (n = 160)	Aloxi intravenozi 250 mikrogrami (n = 162)	Delta	
	%	%	%	
<b>Pilnīga reakcija (bez vemšanas, nelietojot tās kupēšanai papildu zāles)</b>				<b>98,3 % TI<sup>b</sup></b>
0–24 stundas	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24–120 stundas	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0–120 stundas	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
<b>Pilnīga kontrole (pilnīga reakcija un nekas vairāk par nelielu sliktu dūšu)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	74,4	68,5	5,9	NS
24–120 stundas	56,3	62,3	-6,0	NS
0–120 stundas	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Bez sliktas dūšas (Likerta skala)</b>				<b>p-vērtība<sup>c</sup></b>
0–24 stundas	58,8	57,4	1,4	NS
24–120 stundas	49,4	47,5	1,9	NS
0–120 stundas	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Kohorta, kuru paredzēts ārstēt.

<sup>b</sup> Pētījumā bija paredzēts pierādīt, ka pētāmās zāles ir līdzvērtīgas. Apakšējā robeža, kas lielāka par -15 %, pierāda, ka perorāli lietots Aloxi ir līdzvērtīgs intravenozi lietotam Aloxi.

<sup>c</sup> Hi-kvadrāta tests. Ticamības līmeņi, ja alfa ir 0,0167 (koriģēti dažādiem salīdzinājumiem).

Neklīniskajos pētījumos noskaidrojās, ka palonosetrons spēj bloķēt kambaru depolarizācijā un repolarizācijā iesaistītos jonu kanālus, kā arī pagarināt darbības potenciālu.

Palonosetrona iedarbība uz QTc intervālu tika vērtēta dubultklā randomizētā paralēlā placebo un pozitīvi (moksifloksacīns) kontrolētā pētījumā, kurā tika iesaistīti gan pieauguši vīrieši, gan sievietes. Pētījuma mērķis bija novērtēt vienreizēji intravenozi ievadītas 0,25, 0,75 vai 2,25 mg palonosetrona devas ietekmi uz 221 veselu indivīdu EKG. Pētījuma gaitā tika konstatēts, ka devas līdz 2,25 mg QT/QTc intervālu garumu, kā arī citus EKG intervālus neietekmē. Klīniski nozīmīgas sirdsdarbības ātruma, atrieventrikulārās (AV) pārvades un sirds repolarizācijas pārmaiņas netika konstatētas.

### Pediātriskā populācija

#### Ķīmijterapijas radītas sliktas dūšas un vemšanas novēršana (CINV)

Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 3 µg/kg vai 10 µg/kg devu, tika pētīta pirmajā klīniskajā pētījumā 72 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (12 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (31 pacients) un vecumā no 12 līdz 17 gadiem (29 pacienti), kuri saņēma stipri vai mēreni emetogēnu ķīmijterapiju. Drošuma problēmas neradās nevienā no devu līmeņiem. Galvenais efektivitātes mainīgais parametrs bija pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju (PR, definēta kā vemšanas epizožu neesamība, nelietojot zāles vemšanas kupēšanai) 24 stundas pēc ķīmijterapijas līdzekļa ievadīšanas sākuma. 10 µg/kg palonosetrona devas efektivitāte, salīdzinot ar 3 µg/kg devu, bija attiecīgi 54,1 % un 37,1 %.

Aloxi efektivitāte ķīmijterapijas radītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanā pediātriskiem vēža pacientiem tika pierādīta otrā centrālā līdzvērtīguma pētījumā, salīdzinot vienu intravenozi palonosetrona infūziju un intravenozi ievadīta ondansetrona režīmu. Kopumā 493 pediātrijas pacienti vecumā no 64 dienām līdz 16,9 gadiem pirms mēreni (69,2 %) līdz stipri emetogēnas ķīmijterapijas (30,8 %) tika ārstēti ar palonosetronu 10 µg/kg (maksimāli 0,75 mg), palonosetronu 20 µg/kg (maksimāli 1,5 mg) vai ondansetronu (3 x 0,15 mg/kg, maksimālā kopējā deva 32 mg), ko 1. ciklā ievadīja 30 minūtes pirms emetogēnas ķīmijterapijas sākšanas. Vairākumam pacientu (78,5 %) visās ārstēšanas grupās šis ķīmijterapijas kurss nebija pirmais. Ievadītās emetogēnas ķīmijterapijas veidi bija šādi: doksorubicīns, ciklofosfamīds (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamīds, cisplatīns, daktinomicīns, karboplatīns un daunorubicīns. Papildu kortikosteroīdi, starp tiem arī deksametazons, kopā ar ķīmijterapiju tika ievadīti 55 % pacientu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; definēta kā reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez glābējzāļu lietošanas pirmajās 24 stundās pēc ķīmijterapijas sākšanas) pirmā ķīmijterapijas cikla akūtajā fāzē. Efektivitāti pamatoja pierādītais intravenozi ievadīta palonosetrona līdzvērtīgums, salīdzinot ar intravenozi ievadītu ondansetronu. Līdzvērtīguma kritēriji tika sasniegti tad, ja 97,5 % ticamības intervāla zemākā robeža atšķirībai intravenozi ievadīta palonosetrona pilnas atbildes reakcijas rādītājā minus intravenozi ievadīta ondansetrona rādītājā bija lielāka par –15 %. Palonosetrona 10 µg/kg, palonosetrona 20 µg/kg un ondansetrona grupās pacientu proporcija ar CR<sub>0-24h</sub> bija 54,2 %, 59,4 % un 58,6 %. Tā kā 97,5 % ticamības intervāls (slāņiem pielāgots *Mantel-Haenszel* tests) par atšķirību CR<sub>0-24h</sub> rādītājā starp palonosetronu 20 µg/kg un ondansetronu bija [–11,7 %, 12,4 %], tad tika pierādīts 20 µg/kg palonosetrona devas un ondansetrona līdzvērtīgums.

Tā kā šajā pētījumā pierādīja, ka pediātrijas pacientiem, lai novērstu ķīmijterapijas radītu dūšu un vemšanu, vajadzīga lielāka palonosetrona deva nekā pieaugušajiem, drošuma profils atbilst pieaugušajiem pierādītajam profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informācija par farmakokinētiku sniegta 5.2. apakšpunktā.

#### Pēcooperācijas sliktas dūšas un vemšanas novēršana

Pediātriskajā populācijā tika veikti divi pētījumi. Palonosetrona drošums un efektivitāte, intravenozi ievadot vienu 1 µg/kg vai 3 µg/kg devu, tika salīdzināta pirmajā klīniskajā pētījumā 150 pacientiem šādās vecuma grupās: vecumā no >28 dienām līdz 23 mēnešiem (7 pacienti), vecumā no 2 līdz 11 gadiem (96 pacienti) un vecumā no 12 līdz 16 gadiem (47 pacienti), kuriem tika veiktas plānveida operācijas. Drošuma problēmas neradās nevienā no terapijas grupām. Pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 0 līdz 72 stundām pēc operācijas vemšanas nebija, būtiski neatšķīrās – neatkarīgi no tā, vai viņi saņēma 1 µg/kg vai 3 µg/kg palonosetrona (88 % vs. 84 %).

Otrais pētījums pediātriskajā populācijā bija daudzcentru, dubultakls, divkārtslēpts, randomizēts paralēlu grupu aktīvi kontrolēts vienas devas līdzvērtīguma pētījums, kur salīdzināja intravenozi ievadītu palonosetronu (1 µg/kg, maks. 0,075 mg) un intravenozi ievadītu ondansetronu. Kopumā piedalījās 670 ķirurģiski ārstētu pediātrijas pacientu vecumā no 30 dienām līdz 16,9 gadiem. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs – pilna atbildes reakcija (*Complete Response* – CR; reakcija bez vemšanas, bez rīstīšanās un bez antiemētisko glābējzāļu lietošanas) pirmajās 24 stundās pēc operācijas tika sasniegts 78,2 % pacientu palonosetrona grupā un 82,7 % pacientu ondansetrona

grupā. Ja iepriekš noteiktā līdzvērtīguma robeža ir –10 %, slāņiem pielāgotais *Mantel-Haenszel* statistiskais līdzvērtīguma ticamības intervāls atšķirībai primārajā mērķa kritērijā – pilna atbildes reakcija (CR) – bija [–10,5, 1,7 %], tātad līdzvērtīgums netika pierādīts. Nevienu no ārstēšanas režīmu grupām netika konstatēti jauni aspekti bažām par drošumu.

Informāciju par izmantošanu pediatrikajai populācijai skatīt 4.2. apakšpunktā.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc ievadīšanas perorāli palonosetrons tiek labi absorbēts, tā absolūtajai bioloģiskajai pieejamībai sasniedzot 97 %. Pēc vienas, izmantojot buferētus šķīdumus, perorāli ievadītas devas vidējā maksimālā palonosetrona koncentrācija ( $C_{max}$ ) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes ( $AUC_{0-\infty}$ ) veseliem indivīdiem bija proporcionāli devai tās diapazonā 0,3–80 µg/kg.

36 veseliem vīriešiem un sievietēm, kas saņēma vienu palonosetrona kapsulu 500 mikrogramu devu perorāli, maksimālā palonosetrona koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) bija  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (vidēji  $\pm$  SN), bet laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija ( $T_{max}$ ), bija  $5,1 \pm 1,7$  stundas. Sievietēm (n=18) vidējais AUC bija par 35 % lielāks, bet vidējā  $C_{max}$  – par 26 % augstāka nekā vīriešiem (n = 18).

12 vēža slimniekiem, kas vienu palonosetrona kapsulu 500 mikrogramu devu perorāli saņēma stundu pirms ķīmijterapijas,  $C_{max}$  bija  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml un  $T_{max}$  bija  $5,1 \pm 5,9$  stundas. AUC vēža slimniekiem bija par 30 % lielāks nekā veseliem indivīdiem.

Maltīte ar augstu tauku saturu neietekmēja perorāli ievadīta palonosetrona  $C_{max}$  un AUC, tāpēc Aloxi kapsulas drīkst lietot neatkarīgi no maltītēm.

### Izkliede

Palonosetrons ieteiktajā devā plaši izplatās organismā ar šķietamo izklijes tilpumu no 6,9 līdz 7,9 l/kg. Aptuveni 62 % palonosetrona saistās ar plazmas proteīniem.

### Biotransformācija

Palonosetrons eliminējas pa diviem ceļiem – apmēram 40 % tiek izvadīti caur nierēm un aptuveni 50 % metabolizējas, veidojot divus galvenos metabolītus, kuriem 5HT<sub>3</sub> receptoru antagonistiskā darbība ir mazāka nekā 1 % no palonosetrona radītās. *In vitro* metabolisma pētījumos pierādījies, ka CYP2D6 un mazākā mērā – CYP3A4 un CYP1A2 izoenzīmi iesaistās palonosetrona metabolismā. Taču klīniskie farmakokinētikas parametri būtiski neatšķiras vājiem un spēcīgiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem. Klīniski atbilstošās koncentrācijās palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmus.

### Eliminācija

Pēc vienas 750 mikrogramu [<sup>14</sup>C]-palonosetrona devas ievadīšanas perorāli sešiem veseliem indivīdiem 85 % līdz 93 % visas radiācijas devas tika izvadīti ar urīnu, bet 5 % līdz 8 % – ar izkārnījumiem. Ar urīnu neizmainīti tika izvadīti apmēram 40 % palonosetrona. Veseliem indivīdiem, kas saņēma 500 mikrogramu palonosetrona kapsulās, palonosetrona eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) bija  $37 \pm 12$  stundas (vidēji  $\pm$  SN), bet vēža slimniekiem  $t_{1/2}$  bija  $48 \pm 19$  stundas. Pēc apmēram 0,75 mg palonosetrona ievadīšanas vienā devā intravenozi kopējais palonosetrona klīrenss veseliem indivīdiem bija  $160 \pm 35$  ml/h/kg (vidēji  $\pm$  SN), bet nieru klīrenss bija  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Farmakokinētika īpašām populācijām

#### Gados vecāki cilvēki

Vecums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem devu pielāgot nav nepieciešams.

### Dzimums

Dzimums neietekmē palonosetrona farmakokinētiku. Atkarībā no dzimuma devu pielāgot nav nepieciešams.

### Pediatrikā populācija

Farmakokinētikas dati par vienu intravenozi ievadītu Aloxi devu tika iegūti no pediatriko vēža pacientu apakškopas (n = 280), kuri saņēma 10 µg/kg vai 20 µg/kg. Ja deva no 10 µg/kg tika palielināta līdz 20 µg/kg, tika novērots devai proporcionāls pieaugums vidējā AUC rādītājā. Pēc intravenozi ievadītas Aloxi 20 µg/kg vienas devas infūzijas dati ziņojumos par koncentrācijas kulmināciju plazmā (C<sub>T</sub>) 15 minūšu infūzijas beigās visās vecumgrupās ievērojami atšķirās, tika novērota tendence, ka pacientiem <6 gadu vecumā tie ir zemāki nekā vecākiem pediatrikās populācijas pacientiem. Vidējais eliminācijas pusperiods vecumgrupās kopumā bija 29,5 stundas un pēc 20 µg/kg devas ievades svārstījās apmēram no 20 līdz 30 stundām visās vecuma grupās.

Kopējais organisma klīrenss (l/h/kg) pacientiem no 12 līdz 17 gadiem bija līdzīgs kā veselīem pieaugušajiem. Nav skaidri izteiktas atšķirības izkļiedes tilpumā, ja rādītāju izsaka l/kg.

### **2. tabula. Farmakokinētikas parametri pediatrikiem vēža pacientiem pēc 15 minūšu ilgas intravenozas Aloxi 20 µg/kg infūzijas un pieaugušiem vēža pacientiem, kas intravenozas bolus injekcijas veidā saņēma palonosetrona devu 3 un 10 µg/kg.**

	Pediatriki vēža pacienti <sup>a</sup>				Pieauguši vēža pacienti <sup>b</sup>	
	<2 g.	No 2 līdz <6 g.	No 6 līdz <12 g.	No 12 līdz <17 g.	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , stundas	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
Klīrenss <sup>c</sup> , 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)
Izkļiedes tilpums <sup>c, d</sup> , 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)

<sup>a</sup> FK parametri izteikti kā vidējās ģeometriskās vērtības (VK), izņemot eliminācijas pusperiodu T<sub>1/2</sub>, kam norādītas vidējās vērtības.

<sup>b</sup> FK parametri izteikti kā vidējās aritmētiskās vērtības (SN).

<sup>c</sup> Klīrenss un izkļiedes tilpums pediatrikajiem pacientiem pēc pielāgošanas ķermeņa masai tika aprēķināts kombinēti no 10 µg/kg un 20 µg/kg devu grupām. Atšķirīgi devu līmeņi pieaugušajiem norādīti ailes virsrakstā.

<sup>d</sup> Vss rādītājs ziņots pediatrikiem vēža pacientiem, bet Vz rādītājs ziņots pieaugušiem vēža pacientiem.

### Nieru darbības traucējumi

Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētikas parametrus. Smagi nieru darbības traucējumi samazina nieru klīrensu, taču šo pacientu un veselo cilvēku kopējais organisma klīrenss ir līdzīgs. Pacientiem ar nieru mazspēju devu pielāgot nav nepieciešams. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze.

### Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona kopējo organisma klīrensu salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem. Kaut palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods un vidējā sistēmiskā iedarbība palielinās pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tas neattaisno devas samazināšanu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neklīniskie standartpētījumi norāda, ka palonosetrons, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietots, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar ventrikulāro de- un re-polarizāciju, un pagarināt darbības potenciālo ilgumu.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. No pētījumiem ar dzīvniekiem ir pieejami tikai ierobežots skaits datu attiecībā uz pārnēsi caur placentu (skatīt 4.6. apakšpunktā).

Palonosetrons nav mutagēns. Lielas palonosetrona devas (katrai devai izraisot vismaz 15 reizes cilvēka terapeitiskās devas un iedarbības ilgumu), lietotas divus gadus katru dienu, palielināja aknu audzēju, endokrīno dziedzeru neoplāzijas (vairogdziedzerī, hipofīzē, aizkuņģa dziedzerī, virsnieru serdē) un ādas audzēju sastopamības biežumu žurkām, bet ne pelēm.

Šos procesus izraisošie mehānismi nav pilnībā izprotami, bet tā kā tika izmantotas lielas devas, bet cilvēkiem Aloxi ir paredzēts vienreizējai ievadīšanai, tad klīniskai lietošanai iegūtie dati nav uzskatāmi par būtiski nozīmīgiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas sastāvs:

glicerīna monokaprilkaproāts (I tips)  
poliglicerola oleāts  
glicerīns  
attīrīts ūdens  
butilhidroksianizols

#### Kapsulas apvalks:

želatīns  
sorbīts  
glicerīns  
tītāna dioksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.



#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Poliamīda/alumīnija/PVH blisters, kas satur vienu vai piecas mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland (Īrija)

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 22. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. marts

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Aloxi šķīdums injekcijai: zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

Aloxi mīkstās kapsulas: recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aloxi 250 mikrogramu šķīdums injekcijai  
Palonosetron (hidrohlorīda veidā)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs šķīduma ml satur 50 mikrogramus palonosetrona (hidrohlorīda veidā).  
Katrā 5 ml šķīduma flakonā ir 250 mikrogrami palonosetrona (hidrohlorīda veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī mannītu, dinātrija edetātu, nātrija citrātu, citronskābes monohidrātu, ūdeni injekcijām, nātrija hidroksīdu un sālsskābi.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijai  
1 x 5 ml flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Intravenozai lietošanai  
Tikai vienreizējai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Viss neizmantotais šķīdums jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/306/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Aloxi 250 mikrogramu šķīdums injekcijai  
Palonosetron  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aloxi 500 mikrogramu mīkstās kapsulas  
Palonosetron

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 500 mikrogramus palonosetrona (hidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī sorbītu. Lai uzzinātu vairāk, skatiet lietošanas instrukciju.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

1 mīkstā kapsula  
5 mīkstās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Perorālai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland (Īrija)

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Aloxi 500 mikrogrami

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aloxi 500 mikrogramu mīkstās kapsulas  
Palonosetron

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Helsinn

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Aloxi 250 mikrogramu šķīdums injekcijai Palonosetron

**Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aloxi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aloxi saņemšanas
3. Kā Jums ievadīs Aloxi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aloxi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

---

#### **1. Kas ir Aloxi un kādam nolūkam to lieto**

---

Aloxi satur aktīvo vielu palonosetronu. Tas ietilpst zāļu grupā, ko sauc par serotonīna (5HT<sub>3</sub>) antagonistiem.

Aloxi lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kas vecāki par vienu mēnesi, lai palīdzētu novērst sliktu dūšu un vemšanu, ja viņi lieto zāles vēža ārstēšanai, ko sauc par ķīmijterapiju.

Tas bloķē ķīmiskā savienojuma serotonīna iedarbību, kas var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu.

---

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Aloxi saņemšanas**

---

##### **Nelietojiet Aloxi šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret palonosetronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Jums neievadīs Aloxi, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Aloxi saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir nosprostojušas zarnas vai agrāk bijuši atkārtoti aizcietējumi;
- Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, piemēram, izmaiņas sirdsdarbībā (QT intervāla pagarināšanās);
- Jums ir noteiktu minerālvielu, piemēram, kālija un magnija, līdzsvara traucējumi asinīs, kas nav ārstēti.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināts), pirms Aloxi saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

##### **Citas zāles un Aloxi**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pastāstiet viņiem, ja lietojat tālāk norādītās zāles.

### **Zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai, tostarp:

- zāles, ko sauc par SSAI (selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu, fluvoksamīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu;
- zāles, ko sauc par SNAI (serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, venlafaksīnu, duloksetīnu (var izraisīt serotonīna sindroma attīstīšanos, tāpēc jālieto piesardzīgi).

### **Zāles, kas var ietekmēt sirdsdarbību**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles, kas ietekmē sirdsdarbību; tas jā dara tāpēc, ka tās, lietojot kopā ar Aloxi, var izraisīt sirdsdarbības traucējumus. Šādas zāles ir, piemēram:

- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai, piemēram, amiodarons, nikardipīns, hinidīns;
- zāles infekciju ārstēšanai, piemēram, moksifloksacīns, eritromicīns;
- zāles būtisku garīgās veselības traucējumu ārstēšanai, piemēram, haloperidols, hlorpromazīns, kvetiapīns, tioridazīns;
- zāles sliktas dūšas vai vemšanas novēršanai, ko sauc par domperidonu.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināts), pirms Aloxi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu; tas jā dara tāpēc, ka šīs zāles, lietojot kopā ar Aloxi, var izraisīt sirdsdarbības traucējumus.

### **Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, ārsts Jums neievadīs Aloxi, ja vien tas nebūs noteikti nepieciešams. Tas ir tāpēc, ka mēs nezinām, vai Aloxi var kaitēt bērnam.

Pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Aloxi nonāk mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc šo zāļu saņemšanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja tā ir noticis, vadīt transportlīdzekļus, izmantot darbarīkus un apkalpot mehānismus nedrīkst.

### **Aloxi satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

---

## **3. Kā Jums ievadīs Aloxi**

---

Aloxi parasti ievada ārsts vai medmāsa.

- Zāles Jums ievadīs apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas sākuma.

### **Pieaugušie**

- Ieteicamā Aloxi deva ir 250 mikrogrami.
- To injekcijas veidā ievada vēnā.

### **Bērni un jaunieši (vecumā no 1 mēneša līdz 17 gadiem)**

- Ārsts pareizo devu noteiks samērīgi ķermeņa masai.
- Maksimālā deva ir 1500 mikrogrami.
- Aloxi ievadīs pilināšanas veidā (lēnas infūzijas veidā vēnā).

Aloxi nav ieteicams saņemt nākamajās dienās pēc ķīmijterapijas, izņemot gadījumus, ja Jūs saņemsiet vēl vienu ķīmijterapijas ciklu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

---

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

---

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šīm zālēm var būt tālāk norādītās blakusparādības.

##### **Būtiskas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šādām būtiskām blakusparādībām:

- alerģiska reakcija – tās pazīmes var būt šādas: lūpu, sejas, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai kolapss, niezoši, nelīdzeni izsitumi (nātrene). To novēro ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām būtiskajām blakusparādībām.

##### **Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

##### **Pieaugušie**

**Bieži:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10

- galvassāpes, reibonis,
- aizcietējums, caureja.

**Retāk:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100

- vēnu krāsas izmaiņas un vēnu paplašināšanās,
- lielāka laimes sajūta nekā parasti vai trauksmes sajūta,
- miegainība vai miega traucējumi,
- samazināta ēstgriba vai ēstgribas zudums,
- savārgums, nogurums, drudzis vai gripai līdzīgi simptomi,
- ādas nejutīgums, ādas dedzināšanas, durstīšanas vai kņudēšanas sajūta,
- niezoši izsitumi uz ādas,
- redzes traucējumi vai acu kairinājums,
- slikta dūša pie kustībām,
- zvanīšana ausīs,
- žagas, gāzu veidošanās (vēdera uzpūšanās), sausa mute un gremošanas traucējumi,
- sāpes vēderā (kuņģī),
- apgrūtināta urīna izvadīšana (urinēšana),
- sāpes locītavās.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

**Retākas blakusparādības, kas novērotas izmeklējumos:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100

- augsts vai zems asinsspiediens,
- patoloģisks sirdsdarbības ātrums vai arī nepietiekama sirds apasiņošana,
- patoloģiski augsts vai zems kālija līmenis asinīs,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs vai cukurs urīnā,
- pazemināts kalcija līmenis asinīs,
- augsts žults pigmenta – bilirubīna līmenis asinīs,

- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu līmenis,
- patoloģiskas pārmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarinājums).

**Ļoti reti:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000

- dedzināšana, sāpes vai apsārtums injekcijas vietā.

### **Bērni un jaunieši**

**Bieži:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10

- galvassāpes.

**Retāk:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100

- reibonis,
- saraustītas ķermeņa kustības,
- patoloģisks sirdsdarbības ātrums,
- klepus vai elpas trūkums,
- asiņošana no deguna,
- niezošā izsitumi uz ādas vai nātrene,
- drudzis,
- sāpes infūzijas vietā.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

---

## **5. Kā uzglabāt Aloxi**

---

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona pēc “EXP” un uz kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

---

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

---

### **Ko Aloxi satur**

- Aktīvā viela ir palonosetrone (hidrohlorīda veidā). Katrs šķīduma ml satur 50 mikrogramus palonosetrone. Katrs šķīduma 5 ml flakons satur 250 mikrogramus palonosetrone.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, dinātrijs edetāts, nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds un sāļsskābe.

### **Aloxi ārējais izskats un iepakojums**

Aloxi šķīdums injekcijai ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas tiek piegādāts iepakojumos katrā pa vienam I klases stikla flakonam ar hlorbutila silikonizētu gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu; katrs flakons satur 5 ml šķīduma. Katrā flakonā ir viena deva.

Pieejams iepakojumos pa vienam flakonam, no kuriem katrs satur 5 ml šķīduma.



## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland (Īrija)

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Aloxi 500 mikrogramu mīkstās kapsulas Palonosetron

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Aloxi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aloxi lietošanas
3. Kā lietot Aloxi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aloxi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

---

#### **1. Kas ir Aloxi un kādam nolūkam to lieto**

---

Aloxi satur aktīvo vielu palonosetronu. Tas ietilpst zāļu grupā, ko sauc par serotonīna (5HT<sub>3</sub>) antagonistiem.

Aloxi lieto pieaugušajiem, lai palīdzētu novērst sliktu dūšu un vemšanu, ja viņi lieto zāles vēža ārstēšanai, ko sauc par ķīmijterapiju.

Tas bloķē ķīmiskā savienojuma serotonīna iedarbību, kas var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu.

---

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Aloxi lietošanas**

---

**Nelietojiet Aloxi šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret palonosetronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Nelietojiet Aloxi, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Aloxi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir nosprostojums zarnās vai agrāk bijuši atkārtoti aizcietējumi;
- Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, piemēram, izmaiņas sirdsdarbībā (QT intervāla pagarināšanās);
- Jums ir noteiktu minerālvielu, piemēram, kālija un magnija, līdzsvara traucējumi asinīs, kas nav ārstēti.

**Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem.

**Citas zāles un Aloxi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pastāstiet viņiem, ja lietojat tālāk norādītās zāles.

### **Zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas zāles depresijas vai trauksmes ārstēšanai, tostarp:

- zāles, ko sauc par SSAI (selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu, fluvoksamīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu;
- zāles, ko sauc par SNAI (serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, venlafaksīnu, duloksetīnu (var izraisīt serotonīna sindroma attīstīšanos, tāpēc jālieto piesardzīgi).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināts), pirms Aloxi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Zāles, kas var ietekmēt sirdsdarbību**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas zāles, kas ietekmē sirdsdarbību; tas jā dara tāpēc, ka tās, lietojot kopā ar Aloxi, var izraisīt sirdsdarbības traucējumus. Šādas zāles ir, piemēram:

- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai, piemēram, amiodarons, nikardipīns, hinidīns;
- zāles infekciju ārstēšanai, piemēram, moksifloksacīns, eritromicīns;
- zāles būtisku garīgās veselības traucējumu ārstēšanai, piemēram, haloperidols, hlorpromazīns, kvetiapīns, tioridazīns;
- zāles sliktas dūšas vai vemšanas novēršanai, ko sauc par domperidonu.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināts), pirms Aloxi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu; tas jā dara tāpēc, ka šīs zāles, lietojot kopā ar Aloxi, var izraisīt sirdsdarbības traucējumus.

### **Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, ārsts neizmantos Aloxi Jūsu ārstēšanai, ja vien tas nebūs absolūti nepieciešams. Tas ir tāpēc, ka mēs nezinām, vai Aloxi var kaitēt bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Aloxi nonāk mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc šo zāļu lietošanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja tā ir noticis, vadīt transportlīdzekļus, izmantot darbarīkus un apkalpot mehānismus nedrīkst.

### **Aloxi satur sorbītu un var saturēt sojas zīmes**

Šīs zāles satur 7 mg sorbīta (cukura veids) katrā kapsulā. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aloxi var saturēt no sojas iegūta lecitīna zīmes. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles. Nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja esat konstatējis alerģiskas reakcijas pazīmes. Šīs pazīmes var būt nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, mutes, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un dažkārt asinsspiediena pazemināšanās.

---

### 3. Kā lietot Aloxi

---

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir viena kapsula (500 mikrogrami).
- Parasti kapsula jālieto apmēram 60 minūtes pirms ķīmijterapijas sākuma.
- Šīs zāles var lietot neatkarīgi no maltītes.

Aloxi nav ieteicams lietot nākamajās dienās pēc ķīmijterapijas, izņemot gadījumus, ja Jūs saņemsiet vēl vienu ķīmijterapijas ciklu.

#### **Ja esat lietojis Aloxi vairāk nekā noteikts**

Ja domājat, ka esat lietojis vairāk, nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Aloxi**

Maz ticams, ka Jūs aizmirsīsiet lietot šīs zāles. Taču, ja domājat, ka esat aizmirsis lietot savu devu, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

#### **Ja pārtraucat lietot Aloxi**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Ja esat izlēmis nelietot Aloxi (vai citas līdzīgas zāles), Jūsu ķīmijterapija, iespējams, izraisīs Jums sliktu dūšu vai vemšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

---

### 4. Iespējamās blakusparādības

---

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīm zālēm var būt tālāk norādītās blakusparādības.

#### **Būtiskas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šādām būtiskām blakusparādībām:

- alerģiska reakcija – tās pazīmes var būt šādas: lūpu, sejas, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai kolapss, niezoši, nelīdzeni izsitumi (nātrene). To novēro ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām būtiskajām blakusparādībām.

#### **Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

**Bieži:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10

- galvassāpes.

**Retāk:** var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100

- miega traucējumi,
- elpas trūkums,
- acu pietūkums,
- patoloģiski elektriskie impulsi sirdī,
- aizcietējums,
- slikta dūša,
- augsts žults pigmenta – bilirubīna (aknu darbības traucējumu marķieris) līmenis asinīs,
- sāpes muskuļos.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

---

## **5. Kā uzglabāt Aloxi**

---

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blisteriepakojuma un kastītes pēc attiecīgi “EXP” un “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

---

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

---

### **Ko Aloxi satur**

- Aktīvā viela ir palonosetrons. Katra kapsula satur 500 mikrogramus palonosetrona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir glicerīna monokaprilkaproāts (I tips), poliglicerola oleāts, glicerīns, attīrīts ūdens, butilhidroksianizols, želatīns, sorbīts, titāna dioksīds.

### **Aloxi ārējais izskats un iepakojums**

Aloxi 500 mikrogramu mīkstās kapsulas ir gludas, gaiši bēšas, necaurspīdīgas, apaļas vai ovālas mīkstas kapsulas, pildītas ar dzidru, dzeltenīgu šķīdumu. Tās tiek piegādātas poliamīda/alumīnija/PVH blisteriepakojumos, kas satur vienu vai piecas kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.,  
Damastown,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
Ireland (Īrija).

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.