

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).
Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aloxi jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Produkt leczniczy Aloxi jest wskazany do stosowania u młodzieży i dzieci w wieku od 1 miesiąca życia w celu:

- zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aloxi należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny pod odpowiednim nadzorem medycznym.

Dawkowanie

Dorośli

Palonosetron w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Aloxi powinien być wstrzykiwany przez 30 sekund.

Skuteczność preparatu Aloxi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym przez chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym można zwiększyć dodając kortykosteroid przed rozpoczęciem chemioterapii.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w starszym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (1 wieku od 1 miesiąca życia do 17 lat):

20 mikrogramów/kg (całkowita dawka maksymalna nie powinna przekraczać 1500 mikrogramów) palonosetronu w pojedynczej, 15 minutowej infuzji dożylniej rozpoczynającej się około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aloxi u dzieci w wieku do 1 miesiąca życia. Nie ma dostępnych danych. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Aloxi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu leku należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Opisano dwa przypadki hospitalizacji z powodu zapań wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia odstępu QTc. Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc (patrz punkt 5.1).

Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie palonosetronem u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenie przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwartmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzeń równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów będących antagonistami 5-HT₃ należy wyrównać niedobory wynikające z hipokalemii i hipomagnezmemii.

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy, ang. *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*) oraz inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (ang. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)*). Zaleca się dokładną obserwację pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zespołu serotoninowego.

Nie należy stosować preparatu Aloxi w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega głównie metabolizmowi przez CYP2D6, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Chemioterapeutyki

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym doustnego preparatu metoklopramidu, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chloropromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafinem).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotonergiczne (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych leków serotonergicznych (w tym SSRI oraz SNRI).

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży. Dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma danych dotyczących przenikania palonosetronu do mleka ludzkiego, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie zmęczenia — należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów dorosłych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które uznano za być może związane ze stosowaniem preparatu Aloxi, były bóle głowy (9 %) i zaparcia (5 %).

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem preparatu Aloxi. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W każdej z grup częstości występowania, zdarzenia niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste zdarzenia niepożądane (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst częste zdarzenia niepożądane (≥1/1 000 do <1/100)	Bardzo rzadkie zdarzenia niepożądane^o (<1/10 000)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, anafilaksja, reakcje anafilaktyczne / anafilaktoidalne i wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperkaliemia, zaburzenia metaboliczne, hipokalcemia, hipokaliemia, jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Lęk, euforia	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy	Nadmierna senność, bezsenność, parestezje, nadmierna potrzeba snu, obwodowa neuropatia czuciowa	
Zaburzenia oka		Podrażnienie oka, niedowidzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Choroba lokomocyjna, szumy uszne	
Zaburzenia serca		Tachykardia, bradykardia, skurcze dodatkowe, niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zatokowe zaburzenia rytmu, skurcze dodatkowe nadkomorowe	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, przebarwienia żyłne, poszerzenie światła żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Biegunka	Dyspepsja, ból brzucha, ból nadbrzusza, uczucie suchości w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, swędzące wysypki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, cukromocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, gorączka, uczucie zmęczenia, uczucie gorąca, stany grypopodobne	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w EKG	

^o Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

* Obejmuje kolejno: uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych w grupie dzieci i młodzieży, dotyczących zapobiegania nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym, 402 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę palonosetronu (3, 10 lub 20 mikrogramów/kg). Następujące działania niepożądane zgłaszano często lub niezbyt często w związku ze stosowaniem palonosetronu, żadne z działań niepożądanych nie było zgłaszane z częstością >1%.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, dyskiinezy
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zaburzenia przewodzenia, tachykardia zatokowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszności, krwawienia z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne zapalenie skóry, świąd, zaburzenia dotyczące skóry, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, ból

Działania niepożądane zostały poddane ocenie u dzieci i młodzieży otrzymujących palonosetron w czasie nie więcej niż 4 cykli chemioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach — nie obserwowano zależności-odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania preparatu Aloxi należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania preparatu Aloxi.

Dzieci i młodzież

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃, kod ATC: A04AA05

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃. W dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1132 pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≤ 50 mg/m² pc., karboplatyny, cyklofosfamidu w dawce ≤ 1500 mg/m² pc. i doksorubicyny w dawce >25 mg/m² pc., porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów oraz ondansetronu w dawce 32 mg (okres półtrwania: 4 godz.) lub dolasetronu w dawce 100 mg (okres półtrwania: 7,3 godz.), podawanych dożylnie w 1. dniu bez deksametazonu. W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 667 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, przy użyciu cisplatyny w dawce ≥ 60 mg/m² pc., cyklofosfamidu w dawce >1500 mg/m² pc. i dakarbazyny, porównywano działanie palonosetronu w dawce 250 mikrogramów i 750 mikrogramów z działaniem ondansetronu w dawce 32 mg podawanego dożylnie w 1. dniu. Deksametazon podano profilaktycznie przed rozpoczęciem chemioterapii 67% pacjentów.

Badania o kluczowym znaczeniu nie zostały opracowane z myślą o ocenie skuteczności palonosetronu w leczeniu nudności i wymiotów o opóźnionym początku. Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 godz., 24-120 godz. i 0-120 godz. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badań dotyczące chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym oraz badania dotyczące chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Wykazano równoważność palonosetronu z badanymi lekami w terapii ostrej fazy wymiotów w leczeniu o umiarkowanym lub silnym działaniu wymiotnym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 875 pacjentów zakwalifikowanych do 3 badań fazy III kontynuowało udział w badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w dawce 750 mikrogramów nawet przez 9 dodatkowych cykli chemioterapii. Podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=189)	Ondansetron 32 miligramy (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)				
0-24 godz.	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 godz.	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 godz.	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	76,2	65,4	10,8	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 godz.	63,0	44,9	18,1	0,001
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	60,3	56,8	3,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	51,9	39,5	12,4	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,0	36,2	8,8	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równowagę. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równowagę preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 2. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o umiarkowanie silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z dolasetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=185)	Dolasetron 100 miligramów (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)^b				
0-24 godz.	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 godz.	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 godz.	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	57,1	47,6	9,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 godz.	41,8	30,9	10,9	0,027
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	48,7	41,4	7,3	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 godz.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Tabela 3. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy w badaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym w porównaniu z ondansetronem.

	Aloxi 250 mikrogramów (n=223)	Ondansetron 32 miligramy (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) (przedział ufności [CI] = 97,5 %)^b				
0-24 godz.	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 godz.	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 godz.	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) (wartość p^c)				
0-24 godz.	56,5	51,6	4,9	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	40,8	35,3	5,5	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	37,7	29,0	8,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta) (wartość p^c)				
0-24 godz.	53,8	49,3	4,5	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	35,4	32,1	3,3	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	33,6	32,1	1,5	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równoważność. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równoważność preparatu Aloxi i porównywanego związku.

^c Test chi-kwadrat; poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wpływ palonosetronu na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, parametry EKG w tym QTc, był porównywalny w badaniach klinicznych CINV do ondansetronu i dolasetronu. W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego.

Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QT oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moxifloksacyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osobników. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, analizowano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat

(31 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 µg/kg w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 µg/kg wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%.

Skuteczność produktu leczniczego Aloxi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią u dzieci i młodzieży wykazano w drugim kluczowym badaniu klinicznym dotyczącym równoważności, w którym porównano leczenie palonosetronem w pojedynczej infuzji dożylniej z dożylnym leczeniem ondansetronem. Sumarycznie, 493 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 64 dni do 16,9 lat otrzymujących chemioterapię o silnym (30,8%) i umiarkowanym działaniu wymiotnym (69,2%) leczono palonosetronem w dawce 10 µg/kg (nie więcej niż 0,75 mg), palonosetronem w dawce 20 µg/kg (nie więcej niż 1,5 mg) lub ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, dawka całkowita nie większa niż 32 mg) 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii o działaniu wymiotnym podczas 1 cyklu leczenia. Większość pacjentów we wszystkich grupach otrzymywała wcześniej chemioterapię (78,5%). Do chemioterapii o działaniu wymiotnym zaliczono leczenie dokсорubicyną, cyklofosfamidem (<1500 mg/m²), ifosfamidem, cisplatyną, daktynomycyną, karboplatyną oraz daunorubicyną. Uzupełniająco w przypadku 55% pacjentów podawano kortykosteroidy, włączając w to deksametazon. Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w ostrej fazie pierwszego cyklu chemioterapii, zdefiniowana jako brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego w czasie pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Skuteczność wykazano na podstawie równoważności leczenia palonosetronem podawanym dożylnie z leczeniem ondansetronem podawanym dożylnie. Kryteria równoważności były spełnione, jeżeli dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym palonosetronem oraz odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym ondansetronem była większa niż -15%. W grupach otrzymujących palonosetron w dawkach 10 µg/kg, 20 µg/kg oraz ondansetron, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą w czasie pierwszych 24 godzin leczenia (CR_{0-24h}) wynosił odpowiednio 54,2%, 59,4% oraz 58,6%. Ponieważ 97,5% przedział ufności (dopasowany do warstw test Mantela-Haenszela) różnicy CR_{0-24h} pomiędzy palonosetronem w dawce 20 µg/kg oraz ondansetronem wynosił [-11,7%, 12,4%], wykazano, że palonosetron w dawce 20 µg/kg jest równoważny ondansetronowi.

Chociaż w niniejszym badaniu wykazano, że dzieci i młodzież wymagają wyższej dawki palonosetronu niż osoby dorosłe dla zapobieżenia nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią, profil bezpieczeństwa jest spójny z ustalonym dla osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Informacje dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post Operative Nausea and Vomiting, PONV):

Przeprowadzone zostały dwa badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg i 3 µg/kg, porównano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg i 3 µg/kg (88% w 84%).

Drugie badanie kliniczne było wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, maskowanym, randomizowanym, badaniem dotyczącym równoważności po podaniu pojedynczej dawki, z kontrolą aktywną, z udziałem grup porównawczych, porównującym dożylny palonosetron (1 µg/kg, nie więcej niż 0,075 mg) z dożylnym ondansetronem. Sumarycznie, w badaniu uczestniczyło 670 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zabiegu chirurgicznym, w wieku od 30 dni do 16,9 lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy, całkowitą odpowiedzią (CR: brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak

konieczności stosowania leczenia doraźnego) w czasie pierwszych 24 godzin po zabiegu chirurgicznym, uzyskano u 78,2% pacjentów w grupie otrzymującej palonosetron oraz u 82,7% pacjentów w grupie otrzymującej ondansetron. Uwzględniając ustalony uprzednio margines -10% dla równoważności, przedział ufności dopasowany do warstw testu Mantela-Haenszela dla różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym, odpowiedzi całkowitej (CR), wynosił [-10,5, 1,7%]. W związku z powyższym nie wykazano równoważności. Nie pojawiły się nowe kwestie związane z bezpieczeństwem w żadnej grupie leczzonej.

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym następuje początkowe zmniejszenie stężenia w osoczu, a następnie powolna faza eliminacji z organizmu; średni okres półtrwania eliminacji wynosi około 40 godz. U zdrowych osób oraz u pacjentów z chorobą nowotworową średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) generalnie zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki dla dawek w zakresie 0,3-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Po trzykrotnym podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg co drugi dzień u 11 pacjentów z rakiem jądra, średni (\pm SD) wzrost stężenia w osoczu od dnia 1. do dnia 5. wyniósł 42 ± 34 %. Po podaniu dożylnym palonosetronu w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 dni, u 12 zdrowych ochotników, średni (\pm SD) wzrost stężenia palonosetronu w osoczu od dnia 1. do dnia 3. wyniósł 110 ± 45 %.

Symulacje farmakokinetyczne wskazują, że całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$), dla palonosetronu podawanego dożylnie w dawce 0,25 mg raz na dobę przez 3 kolejne dni, była podobna do jednorazowego podania dawki 0,75 mg, pomimo że C_{max} dla dawki pojedynczej 0,75 mg było wyższe.

Dystrybucja

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62 % palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40 % leku jest wydalane przez nerki, a około 50 % podlega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1 % aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami o powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po 144 godz. od podania palonosetronu znakowanego węglem C¹⁴ w jednorazowej dożylniej dawce 10 mikrogramów/kg wartość odzysku dawki w moczu wynosiła 80 %, z czego 40 % przypadało na palonosetron w nie zmienionej, aktywnej postaci. Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u osób dorosłych całkowity klirens palonosetronu wynosił 173 ± 73 ml/min, a klirens nerkowy 53 ± 29 ml/min. Na skutek niskiego klirensu całkowitego i dużej objętości dystrybucji całkowity osoczowy okres półtrwania fazy eliminacji wynosi około 40 godz. U 10 % pacjentów średni okres półtrwania fazy eliminacji jest większy niż 100 godz.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na własności farmakokinetyczne palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na własności farmakokinetyczne palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dla pojedynczej dawki podawanego dożylnie produktu leczniczego Aloxi uzyskano na podstawie badania z udziałem podgrupy pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży (n=280), którzy otrzymali produkt w dawce 10 µg/kg lub 20 µg/kg. Przy podniesieniu dawki z 10 µg/kg do 20 µg/kg obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 µg/kg produktu Aloxi podanego dożylnie w infuzji, maksymalne stężenie w osoczu (C_T) na końcu 15 minutowej infuzji było wysoce zmienne we wszystkich grupach wiekowych. C_T było w większości przypadków niższe u pacjentów w wieku < 6 lat niż u starszych dzieci. Mediana czasu półtrwania wynosiła 29,5 godziny we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu produktu w dawce 20 µg/kg mieściła się w zakresie od około 20 godzin do 30 godzin we wszystkich grupach wiekowych.

Całkowity klirens z organizmu (l/h/kg) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat był podobny do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych. Nie obserwowano wyraźnych różnic w objętości dystrybucji, przy wyrażeniu jej w l/kg.

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży po dożylniej infuzji produktu Aloxi w dawce 20 µg /kg w czasie 15 minut oraz u dorosłych pacjentów nowotworowych, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 µg/kg w bolusie dożylnym.

	Pacjenci nowotworowi z grupy dzieci i młodzieży ^a				Dorośli pacjenci nowotworowi ^b	
	<2 lata	2 do <6 lat	6 do <12 lat	12 do <17 lat	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , godziny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Klirens ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Objętość dystrybucji ^{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 Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia geometryczna (CV), z wyjątkiem T_{1/2}, którą określa mediana.

^b Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia arytmetyczna (SD)

^c Klirens oraz objętość dystrybucji u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży obliczono na podstawie masy ciała pacjentów z obydwu grup, 10 µg/kg oraz 20 µg/kg. U dorosłych wyszczególniono wartości dla poszczególnych dawek.

^d V_{ss} odnosi się do pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży, natomiast V_z do dorosłych pacjentów nowotworowych.

Zaburzenie czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Niemniej jednak w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości prawidłowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenie czynności wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagenego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 30-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że preparat Aloxi jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Disodu edetynian
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Po otwarciu fiolki, natychmiast użyć i usunąć niewykorzystany roztwór.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z silikonowej gumy chlorobutylowej i aluminiową nakrywką. Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z 5 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/306/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marzec 2005/23 marzec 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodorku).

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda kapsułka zawiera 7 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka.

Gładkie, jasnobezowe, nieprzezroczyste, okrągłe lub owalne kapsułki żelatynowe miękkie, wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Aloxi jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Aloxi należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii.

Dawkowanie

Dorośli

500 mikrogramów palonosetronu podawanego doustnie na około godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w starszym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Aloxi u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Brak informacji dotyczących pacjentów hemodializowanych w krańcowym stadium niewydolności nerek.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt Aloxi może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu leku należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Opisano dwa przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 750 mikrogramów.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc). Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc u zdrowych ochotników w celu uzyskania ostatecznych danych, dowodzących wpływu palonosetronu na QT/QTc. (patrz punkt 5.1).

Tym niemniej, podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie palonosetronem u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenie przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwartmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed zastosowaniem produktów będących antagonistami 5-HT₃ należy wyrównać niedobory wynikające z hipokalemii i hipomagnezdemii.

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy, ang. *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*) oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (ang. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)*). Zaleca się dokładną obserwację pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zespołu serotoninowego.

Nie należy stosować produktu Aloxi w celu zapobiegania lub leczenia nudności oraz wymiotów w dniach poprzedzających chemioterapię, jeżeli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Produkt Aloxi zawiera sorbitol. Produktu leczniczego nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Produkt Aloxi kapsułki może również zawierać śladowe ilości lecytyny otrzymanywanej z soi. Dlatego pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję, powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów reakcji alergicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palonosetron podlega głównie metabolizmowi przez CYP2D6, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Na podstawie wyników badań *in vitro* stwierdzono, że palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje aktywności izoenzymu cytochromu P-450.

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii

W badaniach nieklinicznych wykazano, że palonosetron nie hamował aktywności przeciwnowotworowej żadnego z pięciu testowanych chemioterapeutyków (cisplatyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, doksorubicyny ani mitomycyny C).

Metoklopramid

W badaniu klinicznym wykazano brak znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy palonosetronem w pojedynczej dawce dożylniej a stężeniem w stanie stacjonarnym doustnego produktu metoklopramidu, który jest inhibitorem CYP2D6.

Induktory i inhibitory CYP2D6

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem terapii skojarzonej z induktorami CYP2D6 (deksametazonem i ryfampicyną) ani z inhibitorami (m.in. amiodaronem, celekoksybem, chloropromazyną, cymetydyną, doksorubicyną, fluoksetyną, haloperidolem, paroksetyną, chinidyną, ranitydyną, rytonawirem, sertralina lub terbinafinem).

Kortykosteroidy

Jednoczesne stosowanie palonosetronu i kortykosteroidów jest bezpieczne.

Leki serotoninerгіczne (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych leków serotoninerгіcznych (w tym SSRI oraz SNRI).

Inne produkty lecznicze

Bezpieczne jest jednoczesne stosowanie palonosetronu i leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych i przeciw nudnościom, przeciwskurczowych oraz o działaniu cholinolitycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych u kobiet w ciąży narażonych na działanie palonosetronu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania leków przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3). Brak doświadczeń dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w ciąży, dlatego też, palonosetronu nie należy stosować u ciężarnych, chyba że lekarz uzna, że jest to niezbędne.

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma danych dotyczących przenikania palonosetronu do mleka ludzkiego, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu palonosetronu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Palonosetron może powodować zawroty głowy, senność lub uczucie znużenia należy o tym uprzedzić pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 161 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 500 mikrogramów, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym, które uznano za być może związane ze stosowaniem produktu Aloxi, był ból głowy (3,7 %).

Uznano, że następujące zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych były być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Aloxi. Zdarzenia klasyfikowano jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częste zdarzenia niepożądane	Niezbyt częste zdarzenia niepożądane
Zaburzenia psychiczne		Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia oka		Obrzęk oka
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo komorowy I i II stopnia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie, nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi

Po wprowadzeniu do obrotu wystąpiły bardzo rzadkie przypadki ($< 1/10\ 000$) reakcji nadwrażliwości związane z zastosowaniem palonosetronu w postaci roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 6 mg. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej największą dawkę była podobna jak w innych grupach — nie obserwowano zależności-odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki. W rzadko występujących przypadkach przedawkowania produktu Aloxi należy zastosować leczenie wspomagające. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów dializowanych, niemniej jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji nie wydaje się, by dializoterapia mogła stanowić skuteczną metodę leczenia przedawkowania produktu Aloxi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych (5-HT₃), kod ATC: A04AA05

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, obejmującym 635 pacjentów przygotowanych do otrzymania chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym, pojedynczą doustną dawkę 250 mikrogramów, 500 mikrogramów lub 750 mikrogramów palonosetronu w kapsułkach doustnych podawaną na jedną godzinę przed chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym porównywano do jednokrotnego podania dożylnego 250 mikrogramów produktu Aloxi na 30 minut przed chemioterapią. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej deksametazon lub placebo dodatkowo do przydzielonego leczenia. Większość pacjentów w badaniu stanowiły kobiety (73 %), rasy białej (69 %), które nie przyjmowały uprzednio chemioterapii (59 %). Działanie przeciwwymiotne obserwowano w okresie 0-24 godz., 24-120 godz. i 0-120 godz. Skuteczność polegała na wykazaniu równoważności palonosetronu podawanego doustnie w porównaniu do zatwierdzonej postaci dożylnej. Kryteria równoważności były spełnione, jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności 98,3 % dla różnicy w całkowitych współczynnikach odpowiedzi dla dawki palonosetronu podawanego doustnie i zatwierdzonej postaci dożylnej była większa niż -15 %. Margines równoważności wyniósł 15 %.

Jak pokazano w Tabeli 1, doustne kapsułki Aloxi 500 mikrogramów były równoważne aktywnemu lekowi referencyjnemu w okresie 0 do 24 godz. i 0 do 120 godz.; jednakże, w okresie 24 do 120 godz. równoważność nie została wykazana.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano porównywalnej skuteczności palonosetronu u pacjentów otrzymujących chemioterapię policykliczną. Niemniej jednak 217 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w wieloośrodkowym badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby; pacjenci otrzymywali palonosetron w kapsułkach w dawce 750 mikrogramów nawet przez 4 cykle chemioterapii spośród całkowitych 654 cykli chemioterapii. Około 74 % pacjentów otrzymało również deksametazon w pojedynczej dawce, doustnie lub dożylnie na 30 minut przed chemioterapią. Całkowita odpowiedź nie była formalnie oceniana dla powtórnego cyklu podania. Jednakże, w ujęciu ogólnym, działanie przeciwwymiotne w okresie 0 do 24 godz. było zbliżone w czasie kolejno powtarzanych cykli i podczas wszystkich cykli ogólne bezpieczeństwo leczenia było zachowane.

Tabela 1. Odsetek pacjentów^a, u których uzyskano odpowiedź kliniczną z podziałem na grupy terapeutyczne i fazy.

	Aloxi 500 mikrogramów (n=160), podawany doustnie	Aloxi 250 mikrogramów (n=162) podawany dożylnie	Delta	
	%	%	%	
Pełna odpowiedź kliniczna (brak wymiotów, nie zastosowano doraźnego leku rezerwowego) przedział ufności [CI]^b = 98,3 %				
0-24 godz.	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24-120 godz.	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0-120 godz.	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Pełna kontrola objawów (pełna odpowiedź kliniczna, nudności o nasileniu co najwyżej łagodnym) wartość p^c				
0-24 godz.	74,4	68,5	5,9	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	56,3	62,3	-6,0	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	52,5	56,2	-3,7	nieistotne statystycznie
Brak nudności (wg skali Likerta) wartość p^c				
0-24 godz.	58,8	57,4	1,4	nieistotne statystycznie
24-120 godz.	49,4	47,5	1,9	nieistotne statystycznie
0-120 godz.	45,6	42,6	3,0	nieistotne statystycznie

^a Kohorta zgodna z zaplanowanym leczeniem.

^b Badanie zaplanowano tak, by wykazać ich równowagę. Dolna granica o wartości większej niż -15 % wskazuje równowagę produktu Aloxi podawanego doustnie i produktu Aloxi podawanego dożylnie.

^c Test chi-kwadrat; poziomy istotności dla alfa 0,0167 (dostosowane do porównań wielokrotnych)

W badaniach nieklinicznych palonosetron wykazuje zdolność blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału czynnościowego.

Wpływ palonosetronu na wydłużenie odstępu QTc oceniany był u dorosłych kobiet i mężczyzn w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oraz kontrolowanym pozytywnie (moxifloksacyna). Celem badania była ocena wpływu na parametry EKG po jednorazowym podaniu dożylnym palonosetronu w dawkach 0,25; 0,75 lub 2,25 mg, u 221 zdrowych osobników. Badanie wykazało brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek do 2,25 mg. Brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią (ang. Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 3 µg/kg i 10 µg/kg, analizowano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 72 pacjentów otrzymujących chemioterapię o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (12 pacjentów), 2 do 11 lat (31 pacjentów) i 12 do 17 lat (29 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa dla żadnej wielkości dawki. Główną zmienną dotyczącą skuteczności, był odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź (zdefiniowana jako brak epizodu wymiotów i brak konieczności podania leków dodatkowych) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania chemioterapii. Skuteczność po podaniu palonosetronu w dawce 10 µg/kg w porównaniu do palonosetronu w dawce 3 µg/kg wynosiła odpowiednio 54,1% i 37,1%.

Skuteczność produktu leczniczego Aloxi w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią u dzieci i młodzieży wykazano w drugim kluczowym badaniu klinicznym dotyczącym równoważności, w którym porównano leczenie palonosetronem w pojedynczej infuzji dożylniej z dożylnym leczeniem ondansetronem. Sumarycznie, 493 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 64 dni do 16,9 lat otrzymujących chemioterapię o silnym (30,8%) i umiarkowanym działaniu wymiotnym (69,2%) leczono palonosetronem w dawce 10 µg/kg (nie więcej niż 0,75 mg), palonosetronem w dawce 20 µg/kg (nie więcej niż 1,5 mg) lub ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, dawka całkowita nie większa niż 32 mg) 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii o działaniu wymiotnym podczas 1 cyklu leczenia. Większość pacjentów we wszystkich grupach otrzymywała wcześniej chemioterapię (78,5%). Do chemioterapii o działaniu wymiotnym zaliczono leczenie doksorubicyną, cyklofosfamidem (<1500 mg/m²), ifosfamidem, cisplatyną, daktynomycyną, karboplatyną oraz daunorubicyną. Uzupełniająco w przypadku 55% pacjentów podawano kortykosteroidy, włączając w to deksametazon. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w ostrej fazie pierwszego cyklu chemioterapii, zdefiniowana jako brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego w czasie pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Skuteczność wykazano na podstawie równoważności leczenia palonosetronem podawanym dożylnie z leczeniem ondansetronem podawanym dożylnie. Kryteria równoważności były spełnione, jeżeli dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym palonosetronem oraz odsetka przypadków z odpowiedzią całkowitą przy leczeniu dożylnym ondansetronem była większa niż -15%. W grupach otrzymujących palonosetron w dawkach 10 µg/kg, 20 µg/kg oraz ondansetron, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą w czasie pierwszych 24 godzin leczenia (CR_{0-24h}) wynosił odpowiednio 54,2%, 59,4% oraz 58,6%. Ponieważ 97,5% przedział ufności (dopasowany do warstw test Mantela-Haenszela) różnicy CR_{0-24h} pomiędzy palonosetronem w dawce 20 µg/kg oraz ondansetronem wynosił [-11,7%, 12,4%], wykazano, że palonosetron w dawce 20 µg/kg jest równoważny ondansetronowi.

Chociaż w niniejszym badaniu wykazano, że dzieci i młodzież wymagają wyższej dawki palonosetronu niż osoby dorosłe dla zapobieżenia nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią, profil bezpieczeństwa jest spójny z ustalonym dla osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Informację dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (ang. Post Operative Nausea and Vomiting, PONV):

Przeprowadzone zostały dwa badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palonosetronu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach 1 µg/kg i 3 µg/kg, porównano w pierwszym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów poddanych planowanej operacji i należących do następujących grup wiekowych: >28 dni do 23 miesięcy (7 pacjentów), 2 do 11 lat (96 pacjentów) i 12 do 16 lat (47 pacjentów). Nie zgłaszano problemów w zakresie bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 72 godzin po operacji nie wystąpiły wymioty był podobny dla palonosetronu w dawce 1 µg/kg i 3 µg/kg (88% w 84%).

Drugie badanie kliniczne było wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, maskowanym, randomizowanym, badaniem dotyczącym równoważności po podaniu pojedynczej dawki, z kontrolą aktywną, z udziałem grup porównawczych, porównującym dożylny palonosetron (1 µg/kg, nie więcej niż 0,075 mg) z dożylnym ondansetronem. Sumarycznie, w badaniu uczestniczyło 670 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zabiegu chirurgicznym, w wieku od 30 dni do 16,9 lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy, całkowitą odpowiedź (CR: brak wymiotów, odruchu wymiotnego oraz brak konieczności stosowania leczenia doraźnego) w czasie pierwszych 24 godzin po zabiegu chirurgicznym, uzyskano u 78,2% pacjentów w grupie otrzymującej palonosetron oraz u 82,7% pacjentów w grupie otrzymującej ondansetron. Uwzględniając ustalony uprzednio margines -10% dla równoważności, przedział ufności dopasowany do warstw testu Mantela-Haenszela dla różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, odpowiedzi całkowitej (CR), wynosił [-10.5, 1.7%]. W związku z powyższym nie wykazano równoważności. Nie pojawiły się nowe kwestie związane z bezpieczeństwem w żadnej grupie leczonej.

Informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Po podaniu doustnym, palonosetron jest dobrze wchłaniany z biodostępnością całkowitą sięgającą 97%. U zdrowych osób po podaniu doustnym pojedynczej dawki przy zastosowaniu buforowanych roztworów maksymalne stężenia palonosetronu (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu ($AUC_{0-\infty}$) były proporcjonalne do dawki dla dawek w zakresie 3,0 do 80 µg/kg mc.

U 36 zdrowych mężczyzn i kobiet po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg palonosetronu w kapsułkach, maksymalne stężenie palonosetronu w osoczu (C_{max}) wynosiło $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (średnia \pm SD) a czas uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosił $5,1 \pm 1,7$ godz. U kobiet (n=18), średnie AUC było o 35 % wyższe i średnie C_{max} było o 26 % wyższe, aniżeli u mężczyzn (n=18).

U 12 pacjentów z rakiem po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg palonosetronu w kapsułkach na godzinę przed chemioterapią, C_{max} wynosiło $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a T_{max} wynosił $5,1 \pm 5,9$ godz. AUC był o 30 % wyższy u pacjentów z rakiem aniżeli u zdrowych ochotników.

Dieta bogata w tłuszcze nie miała wpływu na wartości C_{max} i AUC palonosetronu podawanego doustnie. Dlatego też, produkt Aloxi w kapsułkach może być przyjmowany bez względu na posiłki.

Dystrybucja

Palonosetron stosowany w zalecanej dawce podlega szerokiej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji wynosi około 6,9-7,9 l/kg. Około 62 % palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Eliminacja palonosetronu przebiega na dwa sposoby: około 40 % leku jest wydalane przez nerki, a około 50 % podlega przemianie do dwóch głównych metabolitów, wykazujących mniej niż 1 % aktywności antagonistycznej wobec receptorów 5-HT₃. W badaniach *in vitro* ustalono, że metabolizm palonosetronu przebiega z udziałem CYP2D6 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. Niemniej jednak różnice pod względem istotnych klinicznie parametrów

farmakokinetycznych pomiędzy osobami o powolnym i szybkim metabolizmie substratów enzymu CYP2D6 nie są znaczne. Palonosetron w stężeniach istotnych klinicznie nie powoduje hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym dawki pojedynczej 750 mikrogramów palonosetronu znakowanego węglem C^{14} sześciu zdrowym ochotnikom, 85 % do 93 % całkowitej radioaktywności było wydalane z moczem, a 5 % do 8 % było wydalane z kałem. Ilość wydalanego z moczem palonosetronu w postaci niezmienionej stanowiła około 40 % podanej dawki. U zdrowych ochotników, po podaniu 500 mikrogramów palonosetronu w postaci kapsułek, końcowy okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) palonosetronu wyniósł 37 ± 12 godz. (średnia \pm SD), u pacjentów z rakiem $t_{1/2}$ wyniósł 48 ± 19 godz. Po dożylnym podaniu dawki pojedynczej 0,75 mg palonosetronu, całkowity klirens palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił 160 ± 35 ml/h/kg mc. (średnia \pm SD), a klirens nerkowy $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg mc.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Płeć

Płeć nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne palonosetronu. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dla pojedynczej dawki podawanego dożylnie produktu leczniczego Aloxi uzyskano na podstawie badania z udziałem podgrupy pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży ($n=280$), którzy otrzymali produkt w dawce 10 μ g/kg lub 20 μ g/kg. Przy podniesieniu dawki z 10 μ g/kg do 20 μ g/kg obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost średniej wartości AUC. Po pojedynczej dawce 20 μ g/kg produktu Aloxi podanego dożylnie w infuzji, maksymalne stężenie w osoczu (C_T) na końcu 15 minutowej infuzji było wysoce zmienne we wszystkich grupach wiekowych. C_T było w większości przypadków niższe u pacjentów w wieku < 6 lat niż u starszych dzieci. Mediana okresu półtrwania wynosiła 29,5 godziny we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu produktu w dawce 20 μ g/kg mieściła się w zakresie od około 20 godzin do 30 godzin we wszystkich grupach wiekowych.

Całkowity klirens z organizmu (l/h/kg) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat był podobny do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych. Nie obserwowano wyraźnych różnic w objętości dystrybucji, przy wyrażeniu jej w l/kg.

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży po dożylniej infuzji produktu Aloxi w dawce 20 µg/kg w czasie 15 minut oraz w dorosłych pacjentów nowotworowych, którym podano palonosetron w dawce 3 oraz 10 µg/kg w bolusie dożylnym.

	Pacjenci nowotworowi z grupy dzieci i młodzieży ^a				Dorośli pacjenci nowotworowi ^b	
	<2 lata	2 do <6 lat	6 do <12 lat	12 do <17 lat	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , godziny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Klirens ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Objętość dystrybucji ^{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 Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia geometryczna (CV), z wyjątkiem T_{1/2}, którą określa mediana.

^b Parametry farmakokinetyczne są wyrażone jako średnia arytmetyczna (SD)

^c Klirens oraz objętość dystrybucji u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży obliczono na podstawie masy ciała pacjentów z obydwu grup, 10 µg/kg oraz 20 µg/kg. U dorosłych wyszczególniono wartości dla poszczególnych dawek.

^d V_{ss} odnosi się do pacjentów nowotworowych z grupy dzieci i młodzieży, natomiast V_z do dorosłych pacjentów nowotworowych.

Zaburzenie czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne palonosetronu nie ulegają znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Niemniej jednak w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego, jednak klirens całkowity pozostaje na poziomie zbliżonym do wartości prawidłowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenie czynności wątroby:

W porównaniu ze zdrowymi osobami całkowity klirens palonosetronu nie ulega znaczącej zmianie u osób z zaburzeniem czynności wątroby. Wprawdzie końcowy okres półtrwania eliminacji i uśredniona ekspozycja układowa palonosetronu ulegają zwiększeniu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, niemniej jednak nie ma konieczności zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że jedynie bardzo wysokie stężenia palonosetronu mogą powodować blokowanie kanałów jonowych odgrywających rolę w depolaryzacji i repolaryzacji komorowej, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu bądź rozwój w okresie poporodowym. Istnieją ograniczone doniesienia pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przenikania substancji przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Palonosetron nie wykazuje działania mutagennego. Po codziennym podawaniu szczurom dużych dawek palonosetronu (każda z dawek przekraczała co najmniej 15-krotnie ekspozycję na dawkę terapeutyczną u ludzi) przez okres 2 lat stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby, układu dokrewnego (tarczycy, przysadki mózgowej, trzustki i rdzenia nadnerczy) oraz skóry. Takiej zależności nie obserwowano u myszy.

Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został dokładnie poznany. Niemniej jednak ze względu na stosowanie dużych dawek oraz fakt, że produkt Aloxi jest przeznaczony do jednorazowego dawkowania u ludzi, uważa się, że przedstawiona zależność nie jest istotna z klinicznego punktu widzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Glicerolu monokaprylokapronian (typ I)
Poliglicerolu oleinian
Glicerol
Woda oczyszczona
Butylohydroksyanizol

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Sorbitol
Glicerol
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii poliamid/aluminium/PVC zawierający jedną lub pięć kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marzec 2005/23 marzec 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Aloxi roztwór do wstrzykiwań: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

Aloxi kapsułki miękkie: Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać.

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Palonosetron (w postaci chlorowodoru)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).
Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek oraz kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 x fiolka 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie
Wyłącznie do użytku jednorazowego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Jakikolwiek niewykorzystany roztwór należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/306/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Palonosetron
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie
Palonosetron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sorbitol. W celu uzyskania dalszej informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 kapsułka miękka
5 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Aloxi 500 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie
Palonosetron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Helsinn

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Aloxi 250 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Palonosetron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Aloxi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Aloxi
3. Jak przyjmować lek Aloxi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aloxi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aloxi i w jakim celu się go stosuje

Lek Aloxi zawiera substancję czynną palonosetron. Należy ona do grupy leków nazywanych „antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₃”.

Lek Aloxi stosuje się u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej jednego miesiąca życia, aby zapobiegać nudnościom i wymiotom w czasie leczenia choroby nowotworowej, które jest nazywane chemioterapią.

Działanie leku opiera się na blokowaniu aktywności substancji chemicznej nazywanej serotoniną, która może powodować nudności lub wymioty.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aloxi

Kiedy nie przyjmować leku Aloxi

- jeśli pacjent ma uczulenie na palonosetron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Pacjent nie otrzyma leku Aloxi, jeśli dotyczy go którekolwiek z powyższych ostrzeżeń. W razie wątpliwości przed otrzymaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Aloxi należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeżeli u pacjenta występuje niedrożność jelit lub w przeszłości wielokrotnie występowały zaparcia;
- jeżeli u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występują problemy z sercem, takie jak zmiany pracy serca („wydłużenie odstępu QT”);
- jeżeli u pacjenta występują nieleczone zaburzenia gospodarki określonych składników mineralnych we krwi, takich jak potas i magnez.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń (lub nie jest tego pewien), przed otrzymaniem leku Aloxi powinien omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Lek Aloxi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy ich poinformować, jeżeli pacjent przyjmuje następujące leki:

Leki na depresję lub stany lękowe

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o przyjmowanych przez pacjenta lekach na depresję lub stany lękowe, w tym:

- lekach z grupy SSRI („selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny”), takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram, escitalopram;
- lekach z grupy SNRI („inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny”), takich jak wenlafaksyna, duloksetyna (mogą one prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego i należy je stosować ostrożnie).

Leki, które mogą wpływać na pracę serca

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje leki, które wpływają na pracę serca. Jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Aloxi może powodować problemy z pracą serca. Należą do nich:

- leki stosowane w chorobach serca, takie jak amiodaron, nikardypina, chinidyna;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak moksyflokscyna, erytromycyna;
- leki stosowane przy poważnych problemach ze zdrowiem psychicznym, takie jak haloperidol, chloropromazyna, kwetiapina, tiorydazyna;
- lek stosowany przy mdłościach (nudnościach) i wymiotach nazywany domperidonem.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń (lub nie jest tego pewien), przed otrzymaniem leku Aloxi powinien omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, ponieważ jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Aloxi może powodować zaburzenia pracy serca.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lekarz prowadzący poda lek Aloxi wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne. Wynika to z faktu, że nie wiadomo, czy lek Aloxi może mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed otrzymaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Aloxi przenika do mleka ludzkiego.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed otrzymaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po otrzymaniu tego leku mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie znużenia. Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi lub maszyn.

Lek Aloxi zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Aloxi

Lek Aloxi jest zwykle podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- pacjent otrzyma lek około 30 minut przed podaniem chemioterapii.

Dorośli

- Zalecana dawka leku Aloxi wynosi 250 mikrogramów.
- Jest ona podawana we wstrzyknięciu dożylnym.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca życia do 17 lat)

- Lekarz podejmie decyzję dotyczącą odpowiedniej wielkości dawki, w zależności od masy ciała.
- Dawka maksymalna wynosi 1500 mikrogramów.
- Lek Aloxi zostanie podany we wlewie kroplowym (powolnej infuzji dożylny).

Nie zaleca się przyjmowania leku Aloxi w dniach następujących po chemioterapii, jeśli pacjent nie będzie poddany kolejnemu cyklowi chemioterapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Poważne działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- reakcja alergiczna — objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść, swędzącą, guzowatą wysypkę (pokrzywka). Działania te występują bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10 000).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z powyższych poważnych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Dorośli

Częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10

- ból głowy, zawroty głowy;
- zaparcie, biegunka.

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100

- zmiana zabarwienia i powiększenie żył;
- lepsze samopoczucie niż zazwyczaj lub uczucie lęku;
- uczucie senności lub trudności w zasypianiu;
- zmniejszenie i utrata apetytu;
- osłabienie, uczucie zmęczenia, gorączka lub objawy grypopodobne;
- uczucie zdrętwienia, pieczenia, kłucia i mrowienia skóry;
- swędząca wysypka;
- zaburzenia widzenia lub podrażnienie oczu;
- choroba lokomocyjna;
- uczucie dzwonienia w uszach;
- czkawka, wiatry (wzdęcia z oddawaniem znacznej ilości gazów), uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia trawienia;
- ból brzucha;
- trudności w oddawaniu moczu;
- ból stawów.

Należy powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych.

Niezbyt częste działania niepożądane stwierdzone w badaniach: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100

- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- zaburzenia rytmu serca lub niedokrwienie mięśnia sercowego;
- nieprawidłowo duże lub małe stężenia potasu we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi lub obecność cukru w moczu;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- duże stężenie barwnika bilirubiny we krwi;
- duża aktywność niektórych enzymów wątrobowych;
- zaburzenia w elektrokardiogramie (EKG - „wydłużenie odstępu QT”).

Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10 000

- pieczenie, ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10

- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100

- zawroty głowy;
- nerwowe ruchy ciała;
- zaburzenia rytmu serca;
- kaszel lub duszności;
- krwawienie z nosa;
- swędząca wysypka lub pokrzywka;
- gorączka;
- ból w miejscu infuzji.

Należy powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aloxi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Wyłącznie do użytku jednorazowego — niewykorzystany roztwór należy usunąć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aloxi

- Substancją czynną leku jest palonosetron (w postaci chlorowodoru). Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów palonosetronu. Każda fiolka 5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów palonosetronu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, disodu edetynian, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek i kwas solny.

Jak wygląda lek Aloxi i co zawiera opakowanie

Lek Aloxi roztwór do wstrzykiwań jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem dostępnym w opakowaniach zawierających jedną fiolkę (ze szkła typu I z korkiem z silikonowanej gumy chlorobutylowej i aluminiową nakrywką), która zawiera 5 ml roztworu. Każda fiolka zawiera jedną dawkę.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Aloxi 500 mikrogramów kapsułki, miękkie Palonosetron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Aloxi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aloxi
3. Jak przyjmować lek Aloxi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aloxi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aloxi i w jakim celu się go stosuje

Lek Aloxi zawiera substancję czynną palonosetron. Należy ona do grupy leków nazywanych „antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₃”.

Lek Aloxi stosuje się u dorosłych, aby zapobiegać nudnościom i wymiotom w czasie leczenia choroby nowotworowej, które jest nazywane chemioterapią.

Działanie leku opiera się na blokowaniu aktywności substancji chemicznej nazywanej serotoniną, która może powodować nudności lub wymioty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aloxi

Kiedy nie przyjmować leku Aloxi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na palonosetron, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń, nie powinien przyjmować leku Aloxi. W razie wątpliwości przed przyjęciem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Aloxi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeżeli u pacjenta występuje niedrożność jelit lub w przeszłości wielokrotnie występowały zaparcia;
- jeżeli u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występują choroby serca, takie jak zmiany pracy serca („wydłużenie odstępu QT”);
- jeżeli u pacjenta występują nieleczone zaburzenia gospodarki określonych składników mineralnych we krwi takich jak potas i magnez.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom.

Lek Aloxi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy ich poinformować, jeżeli pacjent przyjmuje następujące leki:

Leki na depresję lub stany lękowe

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowanych przez pacjenta lekach na depresję lub stany lękowe, w tym:

- lekach z grupy SSRI („selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny”), takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram, escitalopram;
- lekach z grupy SNRI („inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny”), takich jak wenlafaksyna, duloksetyna (mogą one prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego i należy je stosować ostrożnie).

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń (lub nie jest tego pewien), przed otrzymaniem leku Aloxi powinien omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Leki, które mogą wpływać na pracę serca

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje leki, które wpływają na pracę serca. Jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Aloxi może powodować problemy z pracą serca. Należą do nich:

- leki stosowane w chorobach serca, takie jak amiodaron, nikardypina, chinidyna;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak moksyflokscyna, erytromycyna;
- leki stosowane przy poważnych problemach ze zdrowiem psychicznym, takie jak haloperidol, chlorpromazyna, kwetiapina, tiorydazyna;
- lek stosowany przy mdłościach (nudnościach) i wymiotach nazywany domperydonom.

Jeśli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń (lub nie jest tego pewien), przed otrzymaniem leku Aloxi powinien omówić to z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Aloxi może powodować zaburzenia pracy serca.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lekarz prowadzący zastosuje lek Aloxi wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne. Wynika to z faktu, że nie wiadomo, czy lek Aloxi może mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Aloxi przenika do mleka ludzkiego.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed zastosowaniem leku Aloxi powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po otrzymaniu tego leku mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie znużenia. Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi lub maszyn.

Lek Aloxi zawiera sorbitol i może zawierać śladowe ilości soi

Lek zawiera 7 mg sorbitolu (rodzaj cukru) w jednej kapsułce. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien omówić to z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Aloxi może zawierać śladowe ilości lecytyny otrzymanej z soi. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien przyjmować tego leku. W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść. Może również wystąpić swędząca, guzowata wysypka (pokrzywka).

3. Jak przyjmować lek Aloxi

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka to jedna kapsułka (500 mikrogramów).
- W większości przypadków kapsułkę należy przyjąć około 60 minut przed podaniem chemioterapii.
- Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Nie zaleca się przyjmowania leku Aloxi w dniach następujących po chemioterapii, jeśli pacjent nie będzie poddany kolejnemu cyklowi chemioterapii.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Aloxi

Jeżeli zachodzi podejrzenie przyjęcia większej niż zalecana dawki, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Aloxi

Pominięcie zastosowania tego leku jest mało prawdopodobne. Jednak, jeżeli zachodzi podejrzenie pominięcia dawki, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Przerwanie stosowania leku Aloxi

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem. Jeżeli pacjent zadecyduje o nieprzyjmowaniu leku Aloxi (lub innych podobnych leków), należy oczekiwać, że na skutek chemioterapii wystąpią mdłości (nudności) lub wymioty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Poważne działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- reakcja alergiczna — objawy mogą obejmować obrzęk ust, twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub zapaść, swędzącą, guzowatą wysypkę (pokrzywka). Działania te występują bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10 000).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z powyższych poważnych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu którejkolwiek z następujących działań niepożądanych:

Częste działanie niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10

- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100

- trudności w zasypianiu;
- płytki oddech;
- obrzęk oka;
- zaburzenia impulsów elektrycznych w sercu;
- zaparcie;
- mdłości (nudności);
- duże stężenie barwnika bilirubiny we krwi (wyznacznik problemów z wątrobą);
- ból mięśni.

Należy powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aloxi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

6. Zawartość opakowania inne informacje

Co zawiera lek Aloxi

- Substancją czynną leku jest palonosetron. Każda kapsułka zawiera 500 mikrogramów palonosetronu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to: glicerolu monokaprylokapronian (typ I), poliglicerolu oleinian, glicerol, woda oczyszczona, butylohydroksyanizol, żelatyna, sorbitol, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Aloxi i co zawiera opakowanie

Lek Aloxi 500 mikrogramów kapsułki miękkie to gładkie, jasnobieżowe, nieprzezroczyste, okrągłe lub owalne kapsułki miękkie wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem. Są one dostępne w blistrach poliamid/aluminium/PVC zawierających jedną lub pięć kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.