

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Aloxi 250 mikrogramov raztopina za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).  
Ena viala (5 mililitrov raztopine) vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.  
Bistra, brezbarvna raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Aloxi je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka,
- preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

Zdravilo Aloxi je indicirano pri pediatričnih bolnikih od starosti 1 meseca naprej za:

- preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, povezanih z visoko emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka in preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Aloxi se sme uporabiti samo pred dajanjem kemoterapije. To zdravilo sme uporabljati samo zdravstveni delavec pod ustreznim medicinskim nadzorom.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Odmerek 250 mikrogramov palonosetrona dajemo kot enkratni intravenski bolus približno 30 minut pred pričetkom kemoterapije. Zdravilo Aloxi je potrebno injicirati v 30 sekundah.

Učinkovitost zdravila Aloxi pri preprečevanju slabosti in bruhanja, povzročenih z visoko emetogenimi kemoterapijami, se poveča, če pred kemoterapijo dodamo kortikosteroid.

##### *Starejši ljudje*

Odmerjanja pri starejših ni potrebno prilagoditi.

## *Pediatrična populacija*

*Otroci in mladostniki (stari od 1 meseca do 17 let):*

20 mikrogramov/kg (največji skupni odmerek ne sme preseči 1500 mikrogramov) palonosetrona, danega v obliki ene 15-minutne intravenske infuzije, ki se začne približno 30 minut pred začetkom kemoterapije.

Varnost in učinkovitost zdravila Aloxi pri otrocih, mlajših od 1 meseca, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Podatkov o uporabi zdravila Aloxi za preprečevanje navzee in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, je malo.

## *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z jetrno okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati.

## *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati. Ni podatkov za bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi.

## Način uporabe

Za intravensko uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi široko črevo, je potrebno bolnike, ki so zaprti ali so imeli subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z jemanjem palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih s konstipacijo in zaprtjem z blatom, ki sta potrebovala hospitalizacijo.

V vseh preskušanih odmerkih palonosetron ni induciral klinično pomembnega podaljšanja QT intervala. Pri zdravih prostovoljcih so opravili posebno temeljito študijo QT/QTc, da bi pridobili dokončne podatke, ki bi pokazali učinek palonosetrona na interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1).

Toda, kot pri drugih 5-HT<sub>3</sub> antagonistih je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se bo verjetno razvilo podaljšanje intervala QT. To vključuje bolnike z osebno ali rodbinsko anamnezo podaljšanja QT, elektrolitskih motenj, kongestivnega popuščanja srca, bradiaritmij, prevodnih motenj in bolnike, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali elektrolitske motnje. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba korigirati pred uvedbo antagonistov 5-HT<sub>3</sub>.

Pri uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev, bodisi samih bodisi skupaj z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)), so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninskemu sindromu.

Zdravilo Aloxi se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen če se ne uporabi zaradi dajanja naslednje kemoterapije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Palonosetron večinoma metabolizira encim CYP2D6, nekaj pa tudi izoencima CYP3A4 in CYP1A2. Glede na *in vitro* raziskave, palonosetron v klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira izoencima citokrom P450.

##### Kemoterapevtiki

V predkliničnih študijah palonosetron ni inhibiral antitumorske aktivnosti petih preiskovanih kemoterapevtikov (cisplatina, ciklofosfamida, citarabina, doksorubicina in mitomicina C).

##### Metoklopramid

Klinična študija ni pokazala nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij po enkratnem intravenskem odmerku palonosetrona in peroralno danem metoklopramidu (ki je CYP2D6 inhibitor) v ravnotežni koncentraciji.

##### Induktorji in inhibitorji CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala pomembnega vpliva na očistek palonosetrona pri sočasnem jemanju CYP2D6 induktorjev (deksametazona in rifampicina) ali inhibitorjev (vključno z amiodaronom, celekoksibom, klorpromazinom, cimetidinom, doksorubicinom, fluoksetinom, haloperidolom, paroksetinom, kvinidinom, ranitidinom, ritonavirjem, sertralinom ali terbinafinom).

##### Kortikosteroidi

Palonosetron je varen pri sočasni uporabi s kortikosteroidi.

##### Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov serotoninских 5-HT<sub>3</sub> receptorjev in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno z SSRI in SNRI) so poročali o serotoninem sindromu.

##### Druga zdravila

Palonosetron je varen pri sočasnem jemanju z analgetiki, antiemetiki/zdravili proti slabosti, spazmolitiki in antiholinergiki.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Za palonosetron ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le omejena količina podatkov, pridobljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Izkušenj s palonosetronom pri človeških nosečnostih ni. Zato naj se palonosetron uporablja pri nosečih ženskah le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

##### Dojenje

Ker ni podatkov o izločanju palonosetrona v materino mleko, je potrebno med zdravljenjem s palonosetronom dojenje prekiniti.

##### Plodnost

Ni podatkov o vplivu palonosetrona na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker lahko palonosetron povzroči vrtoglavico, zaspanost in utrujenost, je potrebno bolnike, ki upravljajo s stroji in voznike na te učinke opozoriti.

#### 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah pri odraslih pri odmerku 250 mikrogramov (skupaj 633 bolnikov) sta bila najpogostejša neželena učinka, ki ju je mogoče pripisati zdravilu Aloxi, glavobol (9 %) in zaprtje (5 %).

V kliničnih študijah so opazili naslednje neželene učinke, ki jih je mogoče pripisati jemanju zdravila Aloxi. Te so razvrstili kot pogoste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasne ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). V študijah po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih ( $< 1/10.000$ ) neželenih učinkih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Vrsta organskega sistema</b>	<b>pogosti neželeni učinki (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>občasni neželeni učinki (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>zelo redki neželeni učinki<sup>o</sup> (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, anafilaksija, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije in šok
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija, presnovne motnje, hipokalcemija, hipokaliemija, anoreksija, hiperglikemija, zmanjšanje apetita	
Psihiatrične motnje		anksioznost, evforija	
Bolezni živčevja	glavobol vertoglavica	zaspanost, nespečnost, parastezije, hipersomnija, periferna senzorna nevropatija	
Očesne bolezni		draženje oči, ambliopija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		morska bolezen, zvonjenje v ušesih	
Srčne bolezni		tahikardija, bradikardija, prezgodnji utripi, miokardna ishemija, sinusna tahikardija, sinusna aritmija, nadprekatni prezgodnji utripi	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, vensko razbarvanje, razširitev ven	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	
Bolezni prebavil	zaprtje driska	dispepsija, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, napihnjenost	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		alergični dermatitis, srbeč izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	
Bolezni sečil		retenca urina, glikozurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, občutek vročine, gripi podobna bolezen	reakcija na mestu injiciranja*
Preiskave		zvišane transaminaze- elektrokardiogram – podaljšan QT interval	

°Iz izkušenj po prihodu zdravila na trg.

\*Obsega naslednje: občutek pečenja, zatrdlino, neugodje in bolečino.

### Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih preskušanjih za preprečevanje navzee in bruhanja kot posledica zmerno ali visoko emetogene kemoterapije je 402 bolnikov prejelo enkratni odmerek palonosetrona (3, 10 ali 20 mcg/kg). Poročali so o naslednjih pogostih ali občasnih neželenih učinkih za palonosetron, o nobenem neželenem učinku niso poročali s pogostnostjo >1 %.

<b>Vrsta organskega sistema</b>	<b>pogosti neželeni učinki (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>občasni neželeni učinki (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, diskinezija
Srčne bolezni		podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu prevodna motnja, sinusna tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispnea, epistaksa
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis, pruritus, kožna bolezen, koprivnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, bolečina na mestu infuzije, reakcija na mestu infuzije, bolečina

Neželene učinke so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli palonosetron do 4 kemoterapevtske cikle.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah pri odraslih so uporabljali odmerke do 6 mg. V skupini z najvišjim odmerkom je pogostost neželenih učinkov bila podobna pogostosti pri drugih skupinah odmerka. Učinkov odvisnih od odmerka niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka zdravila Aloxi je potrebno le podporno zdravljenje. Raziskave z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, zdravljenje z dializo najverjetneje ni učinkovito pri prevelikem odmerku zdravila Aloxi.

### Pediatrična populacija

V pediatričnih kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev. Oznaka ATC: A04AA05.

Palonosetron je selektiven antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev z veliko afiniteto.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah v katerih je sodelovalo 1132 bolnikov, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, karboplatin, ciklofosamid  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup> in doksorubicin  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, so primerjali odmerka palonosetrona 250 mikrogramov in 750 mikrogramov v primerjavi z ondansetronom 32 mg (razpolovni čas 4 ure) ali dolasetronom 100 mg (razpolovni čas 7,3 ure), danih intravensko prvi dan kemoterapije, brez deksametazona. V randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri je sodelovalo 667 bolnikov, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid  $> 1500$  mg/m<sup>2</sup> in dakarbazin, so primerjali odmerka 250 mikrogramov in 750 mikrogramov palonosetrona v primerjavi z ondansetronom 32 mg, danim prvi dan kemoterapije. 67 % bolnikov je prejelo deksametazon profilaktično pred kemoterapijo.

Osrednje študije niso bile zasnovane tako, da ocenjujejo učinkovitost palonosetrona pri odloženem nastopu slabosti in bruhanja. Antiemetično učinkovitost so opazovali od 0-24 ur, 24-120 ur in 0-120 ur. Rezultati študij pri zmerno in visoko emetogenih kemoterapijah so povzeti v naslednjih tabelah.

Palonosetron je bil v akutni fazi bruhanja enako učinkovit, tako pri zmerno kot visoko emetogeni kemoterapiji, kot primerjana zdravila.

Čeprav v kontroliranih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklikih, je 875 bolnikov, vključenih v tretje faze 3-eh preskušanj, nadaljevalo v odprti študiji varnosti in so prejeli palonosetron 750 mikrogramov še v 9 dodatnih ciklikih kemoterapije. Celotna varnost je obdržana v teku vseh ciklov.



**Preglednica 1: Odstotek bolnikov<sup>a</sup>, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerne emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom**

	Aloxi 250 mikrogramov (n = 189) %	Ondansetron 32 miligramov (n = 185) %	Delta %	
<b>Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 ur	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ur	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ur	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)</b>				<b>p-</b>
0 – 24 ur	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ur	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ur	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Brez slabosti (Likertova lestvica)</b>				<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 ur	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ur	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ur	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> Kohorta z namenom zdravljenja.

<sup>b</sup> Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od –15 % dokazuje ne-manjvrednost zdravila Aloxi proti primerjanemu zdravilu.

<sup>c</sup> Hi kvadrat test. Signifikanca je  $\alpha = 0,05$ .

**Preglednica 2: Odstotek bolnikov<sup>a</sup>, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji zmerno emetogene kemoterapije v primerjavi z dolasetronom**

	Aloxi 250 mikrogramov (n = 185)	Dolasetron 100 miligramov (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 ur	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ur	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ur	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)</b>				<b>p-</b>
0 – 24 ur	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ur	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ur	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Brez slabosti (Likertova lestvica)</b>				<b>p-vrednost<sup>c</sup></b>
0 – 24 ur	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ur	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ur	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> Kohorta z namenom zdravljenja.

<sup>b</sup> Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od -15 % dokazuje ne-manjvrednost zdravila Aloxi proti primerjanemu zdravilu.

<sup>c</sup> Hi kvadrat test. Signifikanca je  $\alpha = 0,05$

**Preglednica 3: Odstotek bolnikov<sup>a</sup>, ki reagirajo na zdravljenje, glede na vrsto zdravljenja in stopnjo zdravljenja v študiji visoko emetogene kemoterapije v primerjavi z ondansetronom**

	Aloxi 250 mikrogramov (n = 223) %	Ondansetron 32 miligramov (n = 221) %	Delta %	
<b>Popoln odgovor (brez bruhanja in dodatnega zdravljenja)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 ur	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ur	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ur	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Popolna kontrola (popoln odgovor in le blaga slabost)</b>				<b>p-</b>
0 – 24 ur	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ur	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ur	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Brez slabosti (Likertova lestvica)</b>				
0 – 24 ur	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ur	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ur	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> Kohorta z namenom zdravljenja.

<sup>b</sup> Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja višja od -15 % dokazuje ne-manjvrednost zdravila Aloxi proti primerjanemu zdravilu

<sup>c</sup> Hi kvadrat test. Signifikanca je  $\alpha = 0,05$

Učinki palonosetrona na krvni tlak, srčno frekvenco in parametre EKG, vključno z intervalom QTc, so bile primerljivi z učinki ondansetrona in dolasetrona v kliničnih študijah CINV. V nekliničnih študijah ima palonosetron sposobnost blokiranja ionskih kanalčkov, ki so vpleteni v ventrikularno depolarizacijo in repolarizacijo, in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala.

Učinek palonosetrona na interval QTc so ocenili v dvojno slepem, randomiziranem, paralelnem, s placebom in pozitivno (moksifloksacin) kontroliranim preskušanju na odraslih moških in ženskah. Namen je bil oceniti učinke i.v. danega palonosetrona v enkratnih odmerkih po 0,25, 0,75 ali 2,25 mg na EKG pri 221 zdravih osebah. Študija ni pokazala nikakršnega učinka na trajanje intervala QT/QTc ali na kakšen drug EKG interval v odmerkih do 2,25 mg. Pokazale se niso nikakršne klinično pomembne spremembe srčne frekvence, atrioventrikularnega (AV) prevajanja in repolarizacije srca.

#### Pediatrična populacija

#### Preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV):

Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 3 µg/kg in 10 µg/kg so raziskovali v prvi klinični študiji z 72 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: >28 dni do 23 mesecev (12 bolnikov), 2 do 11 let (31 bolnikov) in 12 do 17 let (29 bolnikov), ki so prejeli zelo ali zmerno emetogeno kemoterapijo. Pri nobeni stopnji odmerka ni bilo varnostnih pomislekov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo razmerje bolnikov s popolnim odgovorom (opredeljen kot brez bruhanja in dodatnega zdravila) v prvih 24 urah po uvedbi kemoterapije. Učinkovitost po dajanju palonosetrona 10 µg/kg je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 µg/kg je bila 37,1 %.

Učinkovitost zdravila Aloxi za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, pri pediatričnih bolnikih z rakom, so pokazali v drugem ključnem preskušanju ne-manjvrednosti, v katerem so primerjali enkratno intravensko infuzijo palonosetrona z i.v. shemo odmerjanja

ondansetrona. Vsega skupaj 493 pediatričnih bolnikov, starih od 64 dni do 16,9 let, ki so prejeli zmerno (69,2 %) ali visoko emetogeno kemoterapijo (30,8 %), so zdravili s palonosetronom 10 µg/kg (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 µg/kg (največji odmerek 1,5 mg) ali ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, največji celotni odmerek 32 mg) 30 minut pred začetkom emetogene kemoterapije med ciklom 1. Večina bolnikov (78,5 %) v vseh zdravljenih skupinah je prej že prejela kemoterapijo. Emetogene kemoterapije, ki so jih uporabljali, so vključevale doksorubicin, ciklofosamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin in davnorubicin. Adjuvantne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni kriterij učinkovitosti je bil popoln odziv v akutni fazi prvega cikla kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila v prvih 24 urah po začetku kemoterapije. Učinkovitost je temeljila na prikazu ne-manjvrednosti intravenskega palonosetrona v primerjavi z intravenskim ondansetronom. Kriteriji ne-manjvrednosti so bili izpolnjeni, če je bila spodnja meja 97,5-odstotnega intervala za razliko med pogostnostjo popolnega odziva pri intravenskem palonosetronu in pri intravenskem ondansetronu večja kot -15 %. V skupinah s palonosetronom 10 µg/kg, 20 µg/kg in ondansetronom je bil delež bolnikov s CR<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR<sub>0-24h</sub> med palonosetronom 20 µg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 µg/kg ne-manjvreden ondansetronu. Medtem ko je ta študija pokazala, da je pri pediatričnih bolnikih za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, potreben večji odmerek palonosetrona kot pri odraslih, se varnostni profil sklada z uveljavljenim profilom pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Farmakokinetične informacije so navedene v poglavju 5.2.

#### Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Opravili so dve pediatrični preskušnji. Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 1 µg/kg in 3 µg/kg so primerjali v prvi klinični študiji s 150 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: > 28 dni do 23 mesecev (7 bolnikov), 2 do 11 let (96 bolnikov) in 12 do 16 let (47 bolnikov) z elektivno operacijo. V nobeni skupini zdravljenja ni bilo varnostnih pomislekov. Razmerje bolnikov brez bruhanja v 0-72 urah po operaciji je bilo podobno pri uporabi palonosetrona 1 µg/kg (88 %) in 3 µg/kg (84 %).

Drugo pediatrično preskušanje je bila multicentrična, dvojno slepa, dvojno zakrita randomizirana študija ne-manjvrednosti s paralelnimi skupinami, aktivnimi kontrolami in enkratnim odmerkom, v kateri so primerjali i.v. palonosetron (1 µg/kg, največji odmerek 0,075 mg) z i.v. ondansetronom. Sodelovalo je vsega skupaj 670 pediatričnih kirurških bolnikov, starih od 30 dni do 16,9 leta. Primarni kriterij učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila) med prvimi 24 urami po operaciji je doseglo 78,2 % bolnikov v skupini s palonosetronom in 82,7 % v skupini z ondansetronom. Ob vnaprej določeni meji ne-manjvrednosti, ki je bila -10 %, je bil Mantel-Haenszlov statistični ne-manjvrednostni interval zaupanja s prilagojeno stratifikacijo za razliko v primarnem kriteriju, popolnem odgovoru (CR), [-10,5, 1,7 %], kar pomeni, da ne-manjvrednost ni bila dokazana. V nobeni od zdravljenih skupin se ni pojavilo nobeno novo skrb vzbujajoče vprašanje glede varnosti.

Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po intravenski aplikaciji sledi prvotnemu padcu plazemske koncentracije postopna odstranitev iz telesa s srednjim končnim eliminacijskim razpolovnim časom približno 40 ur. Srednja maksimalna plazemska koncentracija (C<sub>max</sub>) in površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC<sub>0-∞</sub>) sta običajno v območju odmerka 0,3–90 µg/kg pri zdravih osebah in osebah z rakom večinoma proporcionalna odmerku.

Po intravenskem dajanju palonosetrona v odmerku 0,25 mg vsak drugi dan je po 3 odmerkih pri 11 bolnikih z rakom mod koncentracija v plazmi od 1. do 5. dne povprečno (± SD) zrasla za 42 ± 34 %.

Po intravenskem dajanju palonosetrona 12 zdravim osebam v odmerku 0,25 mg enkrat na dan 3 dni je koncentracija palonosetrona v plazmi od 1. do 3. dne povprečno ( $\pm$  SD) zrasla za  $110 \pm 45$  %.

Farmakokinetične simulacije kažejo, da je bila celotna izpostavljenost ( $AUC_{0-\infty}$ ) po 0,25 mg intravenskega palonosetrona, dajanega enkrat na dan 3 zaporedne dni, podobna kot po enkratnem intravenskem odmerku 0,75 mg, čeprav je bila  $C_{max}$  enkratnega odmerka 0,75 mg višja.

#### Porazdelitev

Palonosetron se v priporočenem odmerku v telesu v veliki meri porazdeli, z volumnom porazdelitve približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonosetrona je vezanega na plazemske proteine.

#### Biotransformacija

Palonosetron se iz telesa izloča po dveh poteh. Približno 40 % se ga izloči preko ledvic, 50 % pa se ga metabolizira v dva primarna metabolita, ki imata manj kot 1 % aktivnosti antagonist receptorja  $5HT_3$  palonosetrona. Študije metabolizma *in vitro* so pokazale, da so v metabolizmu palonosetrona vključeni CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2 izoencimi. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med bolj in manj učinkovitimi substancami, ki metabolizirajo CYP2D6 substrate. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira citokrom P450 izoencimov.

#### Izločanje

Po enojnem intravenskem odmerku 10 mikrogramov/kg [ $^{14}C$ ] - palonosetrona, se 80 % odmerka v 144 urah izloči v urinu, kjer je 40 % danega odmerka palonosetrona aktivna nespremenjena substanca. Po enkratnem intravenskem bolusu danem zdravim preiskovancem je očistek palonosetrona  $173 \pm 29$  ml/min in ledvični očistek  $53 \pm 29$  ml/min. Zaradi nizkega očistka in visokega volumna porazdelitve je končni eliminacijski razpolovni čas v plazmi približno 40 ur. Deset odstotkov bolnikov ima srednji končni eliminacijski razpolovni čas višji od 100 ur.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Starejši ljudje*

Starost ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Za starejše bolnike ni potrebno prilagajati odmerka.

##### *Spol*

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerka glede na spol bolnika ni potrebno prilagajati.

##### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetične podatke o enkratnem odmerku i.v. danega zdravila Aloxi so pridobili iz podskupine pediatričnih bolnikov z rakom ( $n=280$ ), ki so prejeli 10  $\mu$ g/kg ali 20  $\mu$ g/kg. Ko so odmerek zvečali z 10  $\mu$ g/kg na 20  $\mu$ g/kg, so opazili odmerku sorazmerno zvečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji zdravila Aloxi v enkratnem odmerku 20  $\mu$ g/kg so bile najvišje koncentracije v plazmi ( $C_T$ ) na koncu 15-minutne infuzije v vseh starostnih skupinah zelo variabilne, so se pa nagibale k temu, da bi bile manjše pri bolnikih, mlajših od 6 let, kot pri starejših pediatričnih bolnikih. Mediana razpolovna doba v vseh starostnih skupinah skupaj je bila 29,5 ure, v posameznih starostnih skupinah pa je bila po dajanju 20  $\mu$ g/kg v mejah od okrog 20 do 30 ur.

Celotni telesni očistek (l/h/kg) pri bolnikih, starih 12 do 17 let, je bil podoben kot pri zdravih odraslih. V volumnu porazdelitve, izraženem v l/kg, ni očitnih razlik.

**Preglednica 2. Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih z rakom po intravenski infuziji zdravila Aloxi s hitrostjo 20 µg/kg v času 15 min in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in 10 µg/kg palonosetrona v obliki intravenskega bolusa.**

	Pediatrični bolniki z rakom <sup>a</sup>				Odrasli bolniki z rakom <sup>b</sup>	
	<2 leti	2 do <6 let	6 do <12 let	12 do <17 let	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t <sub>1/2</sub> , ure	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
Očistek <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen porazdelitve <sup>c,d</sup> , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

<sup>a</sup> FK parametri so izraženi kot geometrična sredina (CV), razen T<sub>1/2</sub>, ki so mediane vrednosti.

<sup>b</sup> FK parametri so izraženi kot aritmetična sredina (SD).

<sup>c</sup> Očistek in volumen porazdelitve pri pediatričnih bolnikih sta bila izračunana za skupino, združeno iz skupin z odmerkom 10 µg/kg in 20 µg/kg, popravljeni za telesno maso. Pri odraslih sta različni ravni odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> je naveden za pediatrične bolnike z rakom, V<sub>z</sub> pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

#### *Ledvična okvara*

Blaga do zmerna ledvična okvara bistveno ne vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda ledvična okvara zmanjša ledvični očistek, vendar je celotni očistek pri teh bolnikih podoben zdravim preiskovancem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco ni potrebno prilagajati odmerka. Za bolnike na hemodializi ni farmakokinetičnih podatkov.

#### *Jetrna okvara*

Jetrna okvara v primerjavi z zdravimi preiskovanci ne vpliva pomembno na celotni očistek palonosetrona. Čeprav sta končni eliminacijski razpolovni čas in povprečna sistemska izpostavljenost bila povečana pri bolnikih z hudo jetrno okvaro, odmerka ni potrebno zmanjšati.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije kažejo na to, da palonosetron lahko blokira ionske kanalčke udeležene pri ventrikularni de in repolarizaciji, ter s tem podaljša trajanje akcijskega potenciala le v zelo visokih koncentracijah.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le malo podatkov iz študij na živalih (glejte poglavje 4.6).

Palonosetron ni mutagen. Visoki odmerki palonosetrona (vsak odmerek 30 krat večji od človeškega terapevtskega odmerka) apliciranih dnevno v obdobju dveh let, so povzročili povišano pojavljanje jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki in sredici nadledvičnice) in kožnih tumorjev pri podganah, vendar ne pri miših. Odgovorni mehanizmi niso znani, vendar ti podatki zaradi visokih uporabljenih odmerkov in nameravane uporabe zdravila Aloxi kot enkratne aplikacije pri ljudeh, klinično niso relevantni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
dinatrijev edetat  
natrijev citrat  
citronska kislina monohidrat  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let  
Po odprtju vial zdravilo takoj porabite in vso neporabljeno raztopino zavržite.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne silikonizirane gume in aluminijastim pokrovčkom. Na voljo je v pakiranju po 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Za enkratno uporabo, vso neporabljeno raztopino zavržite.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/04/306/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. marec 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 23. marec 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.



## **1. IME ZDRAVILA**

Aloxi 500 mikrogramov mehke kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena kapsula vsebuje 500 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).

Pomožne snovi:

Ena kapsula vsebuje 7 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Mehka kapsula.

Neoznačene, svetlo sivkasto-rjave, neprozorne, okrogle do ovalne, mehke želatinske kapsule, napolnjene z bistro rumenkasto tekočino.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Aloxi je indicirano pri odraslih za preprečevanje slabosti in bruhanja, povezanih z zmerno emetogenimi kemoterapijami pri zdravljenju raka.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Aloxi se sme uporabiti samo pred dajanjem kemoterapije.

#### Odmerjanje

##### Odrasli

500 mikrogramov palonosetrona damo peroralno približno eno uro pred pričetkom kemoterapije.

##### Starejši ljudje

Odmerka pri starejših ni potrebno prilagoditi.

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aloxi pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

##### Jetna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati.

### Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerjanja ni potrebno prilagajati. Ni podatkov za bolnike s končno ledvično okvaro na hemodializi.

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Aloxi se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi široko črevo, je potrebno bolnike, ki so zaprti ali so imeli subakutno obstrukcijo črevesja, po dajanju palonosetrona spremljati. V povezavi z jemanjem palonosetrona 750 mikrogramov so poročali o dveh primerih s konstipacijo in zaprtjem z blatom, ki sta potrebovala hospitalizacijo.

V vseh preskušanih odmerkih palonosetron ni induciral klinično pomembnega podaljšanja korigiranega intervala QT. Pri zdravih prostovoljcih so opravili posebno temeljito študijo QT/QTc, da bi pridobili dokončne podatke, ki bi pokazali učinek palonosetrona na interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1).

Toda, kot pri drugih antagonistih 5-HT<sub>3</sub> je potrebna previdnost pri uporabi palonosetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se bo verjetno razvilo podaljšanje intervala QT. To vključuje bolnike z osebno ali rodbinsko anamnezo podaljšanja QT, elektrolitskih motenj, kongestivnega popuščanja srca, bradikardij, prevodnih motenj in bolnike, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali elektrolitske motnje. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba korigirati pred uvedbo antagonistov 5-HT<sub>3</sub>.

Pri uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev, bodisi samih bodisi skupaj z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)), so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninskemu sindromu.

Zdravilo Aloxi se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen če se ne uporabi zaradi dajanja naslednje kemoterapije.

Zdravilo Aloxi vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Kapsule zdravila Aloxi lahko v sledovih vsebujejo lecitin iz soje. Zato moramo bolnike z znano preobčutljivostjo za arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Palonosetron večinoma metabolizira encim CYP2D6, nekaj pa tudi izoencima CYP3A4 in CYP1A2. Glede na *in vitro* raziskave palonosetron v klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira izoencima citokrom P450.

### Kemoterapevtska zdravila

V predkliničnih študijah palonosetron ni inhibiral antitumorske aktivnosti petih preiskovanih kemoterapevtikov (cisplatina, ciklofosfamida, citarabina, doksorubicina in mitomicina C).

### Metoklopramid

Klinična študija ni pokazala nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij po enkratnem intravenskem odmerku palonosetrona in peroralno danem metoklopramidu (ki je CYP2D6 inhibitor) v ravnotežni koncentraciji.

### Induktorji in inhibitorji CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala pomembnega vpliva na očistek palonosetrona pri sočasnem jemanju CYP2D6 induktorjev (deksametazona in rifampicina) ali inhibitorjev (vključno z amiodaronom, celekoksibom, klorpromazinom, cimetidinom, doksorubicinom, fluoksetinom, haloperidolom, paroksetinom, kvinidinom, ranitidinom, ritonavirjem, sertralinom ali terbinafinom).

### Serotonergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev in drugih serotonergičnih zdravil (vključno z SSRI in SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu.

### Kortikosteroidi

Palonosetron je varen pri sočasni uporabi s kortikosteroidi.

### Druga zdravila

Palonosetron je varen pri sočasnem jemanju z analgetiki, antiemetiki/zdravili proti slabosti, spazmolitiki in antiholinergiki.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za palonosetron ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le omejena količina podatkov, pridobljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Izkušnje s palonosetronom pri človeških nosečnostih ni, zato naj se palonosetron uporablja pri nosečih ženskah le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

### Dojenje

Ker ni podatkov o izločanju palonosetrona v materino mleko, je potrebno med zdravljenjem s palonosetronom dojenje prekiniti.

### Plodnost

O vplivu palonosetrona na plodnost ni podatkov.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Ker lahko palonosetron povzroči omotico, zaspanost ali utrujenost, je treba bolnike, ki vozijo ali upravljajo s stroji, opozoriti na te učinke.

## **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih študijah pri odmerku 500 mikrogramov (skupaj 161 bolnikov) je bil najpogostejši neželeni učinek, ki ga je mogoče pripisati zdravilu Aloxi, glavobol (3,7 %).

V kliničnih študijah so opažali naslednje neželene učinke, ki jih je mogoče pripisati jemanju zdravila Aloxi. Te so razvrstili kot pogoste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasne ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

Organski sistem	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	
<b>Očesne bolezni</b>		otekanje oči
<b>Srčne bolezni</b>		atrioventrikularni blok prve stopnje, atrioventrikularni blok druge stopnje
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtost, navzea
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mialgija
<b>Preiskave</b>		zvišan bilirubin v krvi

Po prihodu zdravila na trg je v zelo redkih primerih (<1/10.000) prišlo do preobčutljivostnih reakcij pri uporabi palonosetrona v obliki raztopine za injiciranje za intravensko uporabo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah so uporabljali odmerke do 6 mg. V skupini z največjim odmerkom je bila pogostost neželenih učinkov podobna kot pri skupinah z drugimi odmerki. Učinkov, odvisnih od odmerka, niso opazili. V malo verjetnem primeru prevelikega odmerka zdravila Aloxi je potrebno le podporno zdravljenje. Raziskave z dializo niso bile opravljene, vendar zaradi velikega volumna porazdelitve, zdravljenje z dializo najverjetneje ni učinkovito pri prevelikem odmerku zdravila Aloxi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev. Oznaka ATC: A04AA05.

Palonosetron je selektivni antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev z veliko afiniteto.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji z aktivnimi kontrolami, v kateri je sodelovalo 635 bolnikov, ki naj bi dobili zmerno emetogeno kemoterapijo raka, so primerjali enkratni odmerek peroralnih kapsul palonosetrona 250 mikrogramov, 500 mikrogramov in 750 mikrogramov, eno uro pred zmerno emetogeno kemoterapijo, z enkratnim odmerkom 250 mikrogramov zdravila Aloxi, danega intravensko 30 minut pred kemoterapijo. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela deksametazon, in skupino, ki je prejela placebo, poleg tega pa so prejeli tudi za sebe določeno zdravljenje. Večina bolnikov v študiji je bila ženskega spola (73 %), bele rase (69 %) in predhodno ni prejela kemoterapije (59 %). Antiemetično aktivnost so opazovali v obdobju 0-24 ur, 24-120 ur in 0-120 ur.

Učinkovitost je temeljila na dokazu ne-manjvrednosti peroralnih odmerkov palonosetrona v primerjavi z odobrenim intravenskim pripravkom. Merila ne-manjvrednosti so bila izpolnjena, če je bila spodnja meja dvosmernega 98,3-odstotnega intervala zaupanja za razliko v celotnih odzivnostih na peroralni

odmerek palonosetrona minus odobreni intravenski pripravek večja od -15 %. Meja ne-manjvrednosti je bila 15 %.

Kot kaže preglednica 1, so bile 500-mikrogramske peroralne kapsule zdravila Aloxi ne-manjvredne aktivnemu primerjanemu zdravilu v časovnem obdobju od 0 do 24 ur in od 0 do 120 ur; za obdobje 24 do 120 ur pa ne-manjvrednosti niso dokazali.

Čeprav v kontroliranih kliničnih študijah niso dokazali primerjalne učinkovitosti palonosetrona v multiplih ciklih, je bilo 217 bolnikov vključenih v multicentrično odprto študijo varnosti in so prejeli kapsule palonosetrona 750 mikrogramov v največ 4 ciklih kemoterapije, celotno število ciklov kemoterapije pa je bilo 654. Približno 74 % bolnikov je 30 minut pred kemoterapijo prejelo tudi enkratno peroralno ali intravensko odmerko deksametazona. Celotnega odziva pri uporabi v ponavljajočih se ciklih niso formalno ocenili. Na splošno rečeno pa je bil antiemetični učinek v obdobju 0-24 ur podoben skozi vse zaporedno ponavljajoče se cikle, varnost pa je bila v celoti ohranjena med vsemi cikli.

**Preglednica 1: Delež bolnikov<sup>a</sup>, ki so se odzvali, po skupinah zdravljenja in fazah**

	Peroralno zdravilo Aloxi 500 mikrogramov (n=160)	Intravensko zdravilo Aloxi 250 mikrogramov (n=162)	Delta	
	%	%	%	
<b>Popoln odziv (brez bruhanja in dodatnega zdravila)</b>			<b>98,3-odstotni interval zaupanja<sup>b</sup></b>	
0-24 ur	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24-120 ur	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0-120 ur	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
<b>Popolna kontrola (popoln odziv in kvečjemu blaga navzea)</b>			<b> vrednost p<sup>c</sup></b>	
0-24 ur	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 ur	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 ur	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Brez navzee (Likertova lestvica)</b>			<b> vrednost p<sup>c</sup></b>	
0-24 ur	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 ur	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 ur	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Kohorta z namenom zdravljenja.

<sup>b</sup> Študija je bila zasnovana tako, da prikaže ne-manjvrednost. Spodnja meja, višja od -15 %, dokazuje ne-manjvrednost peroralnega zdravila Aloxi proti primerjanemu intravenskemu zdravilu Aloxi.

<sup>c</sup> Hi kvadrat test. Ravni signifikance pri alfa = 0,0167 (popravljen za multiple primerjave).

V nekliničnih študijah ima palonosetron sposobnost blokiranja ionskih kanalčkov, ki so vpleteni v ventrikularno depolarizacijo in repolarizacijo, in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala. Učinek palonosetrona na interval QTc so ocenili v dvojno slepem, randomiziranem, paralelnem, s placebom in pozitivno (moksifloksacin) kontroliranim preskušanjem na odraslih moških in ženskah. Namen je bil oceniti učinke i.v. danega palonosetrona v enkratnih odmerkih po 0,25, 0,75 ali 2,25 mg na EKG pri 221 zdravih osebah. Študija ni pokazala nikakršnega učinka na trajanje intervala QT/QTc ali na kakšen drug EKG interval v odmerkih do 2,25 mg. Pokazale se niso nikakršne klinično pomembne spremembe srčne frekvence, atrioventrikularnega (AV) prevajanja in repolarizacije srca.

#### Pediatrična populacija

#### Preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting – CINV):

Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 3 µg/kg in 10 µg/kg so raziskovali v prvi klinični študiji z 72 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: >28 dni do 23 mesecev

(12 bolnikov), 2 do 11 let (31 bolnikov) in 12 do 17 let (29 bolnikov), ki so prejeli zelo ali zmerno emetogeno kemoterapijo. Pri nobeni stopnji odmerka ni bilo varnostnih pomislekov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo razmerje bolnikov s popolnim odgovorom (opredeljen kot brez bruhanja in dodatnega zdravila) v prvih 24 urah po uvedbi kemoterapije. Učinkovitost po dajanju palonosetrona 10 µg/kg je bila 54,1 % in učinkovitost palonosetrona 3 µg/kg je bila 37,1 %.

Učinkovitost zdravila Aloxi za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, pri pediatričnih bolnikih z rakom, so pokazali v drugem ključnem preskušanju ne-manjvrednosti, v katerem so primerjali enkratno intravensko infuzijo palonosetrona z i.v. shemo odmerjanja ondansetrona. Vsega skupaj 493 pediatričnih bolnikov, starih od 64 dni do 16,9 let, ki so prejeli zmerno (69,2 %) ali visoko emetogeno kemoterapijo (30,8 %), so zdravili s palonosetronom 10 µg/kg (največji odmerek 0,75 mg), palonosetronom 20 µg/kg (največji odmerek 1,5 mg) ali ondansetronom (3 x 0,15 mg/kg, največji celotni odmerek 32 mg) 30 minut pred začetkom emetogene kemoterapije med ciklom 1. Večina bolnikov (78,5 %) v vseh zdravljenih skupinah je prej že prejemale kemoterapijo. Emetogene kemoterapije, ki so jih uporabljali, so vključevale doksorubicin, ciklofosamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatin, daktinomycin, karboplatin in daunorubicin. Adjuvantne kortikosteroide, vključno z deksametazonom, so dajali skupaj s kemoterapijo pri 55 % bolnikov. Primarni kriterij učinkovitosti je bil popoln odziv v akutni fazi prvega cikla kemoterapije, ki so ga definirali kot brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila v prvih 24 urah po začetku kemoterapije. Učinkovitost je temeljila na prikazu ne-manjvrednosti intravenskega palonosetrona v primerjavi z intravenskim ondansetronom. Kriteriji ne-manjvrednosti so bili izpolnjeni, če je bila spodnja meja 97,5-odstotnega intervala za razliko med pogostnostjo popolnega odziva pri intravenskem palonosetronu in pri intravenskem ondansetronu večja kot -15 %. V skupinah s palonosetronom 10 µg/kg, 20 µg/kg in ondansetronom je bil delež bolnikov s CR<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % in 58,6 %. Ker je bil 97,5-odstotni interval zaupanja (stratifikacija prilagojena Mantel-Haenszelovemu testu) razlike v CR<sub>0-24h</sub> med palonosetronom 20 µg/kg in ondansetronom [-11,7 %, 12,4 %], je bil palonosetron v odmerku 20 µg/kg ne-manjvreden ondansetronu. Medtem ko je ta študija pokazala, da je pri pediatričnih bolnikih za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, potreben večji odmerek palonosetrona kot pri odraslih, se varnostni profil sklada z uveljavljenim profilom pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Farmakokinetične informacije so navedene v poglavju 5.2.

#### Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Opravili so dve pediatrični preskušnji. Varnost in učinkovitost palonosetrona i.v. pri enojnem odmerku 1 µg/kg in 3 µg/kg so primerjali v prvi klinični študiji s 150 bolniki v naslednjih starostnih skupinah: > 28 dni do 23 mesecev (7 bolnikov), 2 do 11 let (96 bolnikov) in 12 do 16 let (47 bolnikov) z elektivno operacijo. V nobeni skupini zdravljenja ni bilo varnostnih pomislekov. Razmerje bolnikov brez bruhanja v 0-72 urah po operaciji je bilo podobno pri uporabi palonosetrona 1 µg/kg (88 %) in 3 µg/kg (84 %).

Drugo pediatrično preskušanje je bila multicentrična, dvojno slepa, dvojno zakrita randomizirana študija ne-manjvrednosti s paralelnimi skupinami, aktivnimi kontrolami in enkratnim odmerkom, v kateri so primerjali i.v. palonosetron (1 µg/kg, največji odmerek 0,075 mg) z i.v. ondansetronom. Sodelovalo je vsega skupaj 670 pediatričnih kirurških bolnikov, starih od 30 dni do 16,9 leta. Primarni kriterij učinkovitosti, popolni odziv (CR: brez bruhanja, brez siljenja na bruhanje in brez rešilnega zdravila) med prvimi 24 urami po operaciji je doseglo 78,2 % bolnikov v skupini s palonosetronom in 82,7 % v skupini z ondansetronom. Ob vnaprej določeni meji ne-manjvrednosti, ki je bila -10 %, je bil Mantel-Haenszlov statistični ne-manjvrednostni interval zaupanja s prilagojeno stratifikacijo za razliko v primarnem kriteriju, popolnem odgovoru (CR), [-10,5, 1,7 %], kar pomeni, da ne-manjvrednost ni bila dokazana. V nobeni od zdravljenih skupin se ni pojavilo nobeno novo skrb vzbujajoče vprašanje glede varnosti.

Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se palonosetron dobro absorbira, njegova absolutna biološka uporabnost doseže 97 %. Po enkratnih peroralnih odmerkih z uporabo raztopine z uravnavanim pH so bile srednje najvišje koncentracije palonosetrona ( $C_{max}$ ) in površina pod krivuljo koncentracija-čas ( $AUC_{0-\infty}$ ) pri zdravih osebah sorazmerne odmerku v mejah odmerkov med 3,0 in 80  $\mu\text{g/kg}$ .

Pri 36 zdravih osebah obeh spolov, ki so prejele enkratni peroralni odmerek palonosetrona v obliki 500-mikrogramskih kapsul, je bila najvišja koncentracija palonosetrona v plazmi ( $C_{max}$ )  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (povprečje  $\pm$  SD), čas do najvišje koncentracije ( $T_{max}$ ) pa je bil  $5,1 \pm 1,7$  ure. Pri preiskovankah ( $n=18$ ) je bila povprečna AUC 35 % večja, povprečna  $C_{max}$  pa 26 % višja kot pri preiskovancih ( $n=18$ ).

Pri 12 bolnikih z rakom, ki so prejeli en sam peroralni odmerek 500-miligramskih kapsul palonosetrona eno uro pred kemoterapijo, je bila  $C_{max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml,  $T_{max}$  pa  $5,1 \pm 5,9$  ur. Pri bolnikih z rakom je bila AUC 30 % večja kot pri zdravih preiskovancih.

Masten obrok ni vplival na  $C_{max}$  in AUC peroralnega palonosetrona. Zato lahko bolniki jemljejo kapsule zdravila Aloxi ne glede na obroke.

### Porazdelitev

Palonosetron se v priporočenem odmerku v telesu v veliki meri porazdeli, volumen porazdelitve je približno 6,9 do 7,9 l/kg. Približno 62 % palonosetrona je vezanega na plazemske proteine.

### Biotransformacija

Palonosetron se iz telesa izloča po dveh poteh. Približno 40 % se ga izloči preko ledvic, 50 % pa se ga metabolizira v dva primarna metabolita, ki imata manj kot 1 % aktivnosti antagonista receptorja 5HT<sub>3</sub> palonosetrona. Študije metabolizma *in vitro* so pokazale, da so v metabolizmu palonosetrona vključeni CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2 izoencimi. Vendar pa klinični farmakokinetični parametri niso pomembno različni med bolj in manj učinkovitimi substancami, ki metabolizirajo CYP2D6 substrate. Palonosetron pri klinično pomembnih koncentracijah ne inhibira ali inducira citokrom P450 izoencimov.

### Izločanje

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 750 mikrogramov [<sup>14</sup>C]-palonosetrona šestim zdravim preiskovancem se je 85 % do 93 % celotne radioaktivnosti odstranilo iz telesa z urinom, 5 % do 8 % pa z blatom. Količina nespremenjenega palonosetrona, izločenega v urinu, je predstavljala približno 40 % danega odmerka. Pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli kapsule palonosetrona po 500 mikrogramov, je bil končni razpolovni čas odstranjevanja palonosetrona iz telesa ( $t_{1/2}$ )  $37 \pm 12$  ur (povprečje  $\pm$  SD), pri bolnikih z rakom pa  $48 \pm 19$  ur. Po enkratnem odmerku približno 0,75 mg intravenskega palonosetrona je bil celotni telesni očistek palonosetrona pri zdravih preiskovancih  $160 \pm 35$  ml/h/kg (povprečje  $\pm$  SD), ledvični očistek pa  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### Starejši ljudje

Starost ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Spol

Spol bolnika ne vpliva na farmakokinetiko palonosetrona. Odmerka glede na spol bolnika ni potrebno prilagajati.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o enkratnem odmerku i.v. danega zdravila Aloxi so pridobili iz podskupine pediatričnih bolnikov z rakom (n=280), ki so prejeli 10 µg/kg ali 20 µg/kg. Ko so odmerek zvečali z 10 µg/kg na 20 µg/kg, so opazili odmerku sorazmerno zvečanje povprečne AUC. Po intravenski infuziji zdravila Aloxi v enkratnem odmerku 20 µg/kg so bile najvišje koncentracije v plazmi (C<sub>T</sub>) na koncu 15-minutne infuzije v vseh starostnih skupinah zelo variabilne, so se pa nagibale k temu, da bi bile manjše pri bolnikih, mlajših od 6 let, kot pri starejših pediatričnih bolnikih. Mediana razpolovna doba v vseh starostnih skupinah skupaj je bila 29,5 ure, v posameznih starostnih skupinah pa je bila po dajanju 20 µg/kg v mejah od okrog 20 do 30 ur.

Celotni telesni očistek (l/h/kg) pri bolnikih, starih 12 do 17 let, je bil podoben kot pri zdravih odraslih. V volumnu porazdelitve, izraženem v l/kg, ni očitnih razlik.

**Preglednica 2. Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih z rakom po intravenski infuziji zdravila Aloxi s hitrostjo 20 µg/kg v času 15 min in pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli odmerka 3 in 10 µg/kg palonosetrona v obliki intravenskega bolusa.**

	Pediatrični bolniki z rakom <sup>a</sup>				Odrasli bolniki z rakom <sup>b</sup>	
	<2 leti	2 do <6 let	6 do <12 let	12 do <17 let	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t <sub>1/2</sub> , ure	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
Očistek <sup>c</sup> , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen porazdelitve <sup>c,d</sup> , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

<sup>a</sup> FK parametri so izraženi kot geometrična sredina (CV), razen T<sub>1/2</sub>, ki so mediane vrednosti.

<sup>b</sup> FK parametri so izraženi kot aritmetična sredina (SD).

<sup>c</sup> Očistek in volumen porazdelitve pri pediatričnih bolnikih sta bila izračunana za skupino, združeno iz skupin z odmerkom 10 µg/kg in 20 µg/kg, popravljeni za telesno maso. Pri odraslih sta različni ravni odmerkov navedeni v glavi stolpcev.

<sup>d</sup> Vss je naveden za pediatrične bolnike z rakom, Vz pa je naveden za odrasle bolnike z rakom.

### Ledvična okvara

Blaga do zmerna ledvična okvara bistveno ne vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Huda ledvična okvara zmanjša ledvični očistek, vendar je celotni očistek pri teh bolnikih podoben zdravim preiskovancem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco ni potrebno prilagajati odmerka. Za bolnike na hemodializi ni farmakokinetičnih podatkov.

### Jetrna okvara

Jetrna okvara v primerjavi z zdravimi preiskovanci ne vpliva pomembno na celotni očistek palonosetrona. Čeprav sta končni eliminacijski razpolovni čas in povprečna sistemska izpostavljenost bila povečana pri bolnikih z hudo jetrno okvaro, odmerka ni potrebno zmanjšati.



### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije kažejo na to, da palonosetron lahko blokira ionske kanalčke udeležene pri ventrikularni de in repolarizaciji, ter s tem podaljša trajanje akcijskega potenciala le v zelo visokih koncentracijah.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. O prehodu skozi placento je na voljo le malo podatkov iz študij na živalih (glejte poglavje 4.6).

Palonosetron ni mutagen. Veliki odmerki palonosetrona (vsak odmerek 15-krat večji od človeškega terapevtskega odmerka), aplicirani dnevno v obdobju dveh let, so povzročili zvečano pojavljanje jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki in sredici nadledvičnice) in kožnih tumorjev pri podganah, vendar ne pri miših.

Odgovorni mehanizmi niso znani, vendar ti podatki zaradi visokih uporabljenih odmerkov in nameravane uporabe zdravila Aloxi kot enkratne aplikacije pri ljudeh klinično niso relevantni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:

glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I),  
poliglicerol oleat,  
glicerol,  
prečiščena voda,  
butilhidroksianizol.

Ovoj kapsule:

želatina,  
sorbitol,  
glicerol,  
titanov dioksid.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz poliamida/aluminija/PVC, ki vsebuje eno ali pet mehkih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 22. marec 2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. marec 2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Aloxi raztopina za injiciranje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Aloxi mehke kapsule: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Aloxi 250 mikrogramov raztopina za injiciranje  
palonosetron (v obliki palonosetronijevega klorida)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).  
Ena viala (5 mililitrov raztopine) vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona (v obliki palonosetronijevega klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, vodo za injicije, natrijev hidroksid in klorovodikovo kislino.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje  
1 x viala 5 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Vso neuporabljeno raztopino je potrebno zavreči.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/04/306/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Aloxi 250 mikrogramov raztopina za injiciranje  
palonosetron  
Za intravensko uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 ml

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**KARTONSKA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Aloxi 500 mikrogramov mehke kapsule  
palonosetron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 500 mikrogramov palonosetrona (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi sorbitol. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

1 mehka kapsula  
5 mehkih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Aloxi 500 mikrogramov

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Aloxi 500 mikrogramov mehke kapsule  
palonosetron

**2. IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Helsinn

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Aloxi 250 mikrogramov raztopina za injiciranje palonosetron

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Aloxi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Aloxi
3. Kako uporabljati zdravilo Aloxi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aloxi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

---

## **1. Kaj je zdravilo Aloxi in za kaj ga uporabljamo**

---

Zdravilo Aloxi vsebuje učinkovino palonosetron. Ta spada v skupino zdravil, ki jim pravimo »antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev«.

Zdravilo Aloxi se uporablja pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starejših od enega meseca, da pomaga preprečiti siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje pri zdravljenju raka, ki mu pravimo kemoterapija.

Deluje tako, da blokira delovanje snovi, imenovane serotonin, ki lahko povzroči siljenje na bruhanje ali bruhanje.

---

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Aloxi**

---

#### **Ne jemljite zdravila Aloxi, če:**

- ste alergični na palonosetron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega, ne boste prejeli zdravila Aloxi. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom prejemanja zdravila Aloxi se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate zaporo črevesa ali ste bili v preteklosti večkrat zaprti;
- imate ali ste imeli težave s srcem ali pa so v vaši družini prisotne težave s srcem, kot so spremembe srčnega ritma (»podaljšan interval QT«);
- imate v krvi neravnovesje določenih mineralov, na primer kalija in magnezija, zaradi katerega se niste zdravili.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Aloxi.

### **Druga zdravila in zdravilo Aloxi**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti ju obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

#### **Zdravila za depresijo ali anksioznost**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete katera koli zdravila za depresijo ali anksioznost, vključno z:

- zdravili, imenovanimi SSRI (»selektivni zaviralci privzema serotonina«), kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram;
- zdravili, imenovanimi SNRI (»zaviralci privzema serotonina in noradrenalina«), kot sta venlafaksin in duloksetin (to lahko privede do serotoninskega sindroma, zato je pri uporabi potrebna previdnost).

#### **Zdravila, ki lahko vplivajo na srčni ritem**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete katera koli zdravila, ki vplivajo na vaš srčni ritem, saj bi lahko ob sočasnem jemanju z zdravilom Aloxi povzročila težave s srčnim ritmom. Ta vključujejo:

- zdravila za težave s srcem, kot so amiodaron, nikardipin in kvinidin;
- zdravila za okužbe, kot sta moksifloksacin in eritromicin;
- zdravila za resne težave z duševnim zdravjem, kot so haloperidol, klorpromazin, kvetiapin in tioridazin;
- zdravilo proti siljenju na bruhanje (navzei) ali bruhanju, imenovano domperidon.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Aloxi, saj bi lahko ta zdravila ob sočasnem jemanju z zdravilom Aloxi povzročila težave s srčnim ritmom.

### **Nosečnost**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, vam zdravnik ne bo dal zdravila Aloxi, razen če je to nujno potrebno. To je zato, ker ne vemo, ali bi lahko zdravilo Aloxi škodovalo otroku.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite to zdravilo.

### **Dojenje**

Ni znano, ali zdravilo Aloxi prehaja v materino mleko.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ko dobite to zdravilo, se boste morda počutili omotične ali utrujene. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Aloxi vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

---

## **3. Kako uporabljati zdravilo Aloxi**

---

Zdravilo Aloxi običajno dajeta zdravnik ali medicinska sestra.

- Zdravilo boste dobili približno 30 minut pred začetkom kemoterapije.

### **Odrasli**

- Priporočeni odmerek zdravila Aloxi je 250 mikrogramov.

- Zdravilo se daje kot injekcija v veno.

#### **Otroci in mladi bolniki (stari 1 mesec do 17 let)**

- Zdravnik bo določil pravi odmerek na osnovi telesne mase.
- Največji odmerek je 1500 mikrogramov.
- Zdravilo Aloxi bodo dajali kot kapalno infuzijo (počasno infuzijo v veno).

Dajanja zdravila Aloxi v dnevih po kemoterapiji se ne priporoča, razen če boste imeli še en cikel kemoterapije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

---

## **4. Možni neželeni učinki**

---

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

### **Resni neželeni učinki**

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- alergijska reakcija: znaki lahko vključujejo otekanje ustnic, obraza, jezika ali žrela; oteženo dihanje ali kolaps; srbeč, mehurčkast izpuščaj (koprivnica). To je zelo redko: lahko se pojavi pri manj kot 1 od 10.000 ljudi.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov.

### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

#### **Odrasli**

**Pogosti:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi:

- glavobol, občutek omotičnosti,
- zaprtje, driska.

**Občasni:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi:

- sprememba barve vene in razširitev ven,
- bolj veselo razpoloženje kot ponavadi ali občutek anksioznosti,
- občutek zaspanosti ali težave s spanjem,
- zmanjšanje ali izguba teka,
- šibkost, občutek utrujenosti, vročina ali gripi podobni simptomi,
- odrevenelost, občutek pečenja, zbadanja ali mravljinčenja na koži,
- srbeč kožni izpuščaj,
- motnje vida ali draženje oči,
- potovalna bolezen,
- zvonjenje v ušesih,
- kolcanje, vetrovi (flatulenca), suha usta ali slaba prebava,
- bolečine v trebuhu (želodcu),
- oteženo odvajanje vode,
- bolečine v sklepih.

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

**Občasni neželeni učinki, ki se pokažejo pri preiskavah:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi:

- zvišan ali znižan krvni tlak,
- nenormalna frekvenca srca ali premajhen dotok krvi v srce,



- nenormalno visoka ali nizka koncentracija kalija v krvi,
- zvišana koncentracija sladkorja v krvi ali sladkor v urinu,
- znižana koncentracija kalcija v krvi,
- visoka koncentracija bilirubina v krvi,
- visoke koncentracije nekaterih jetrnih encimov,
- nenormalnosti elektrokardiograma (EKG) (»podaljšanje intervala QT«)

**Zelo redki:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi:

- pekoč občutek, bolečina ali rdečina na mestu injiciranja.

#### **Otroci in mladi bolniki**

**Pogosti:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi:

- glavobol.

**Občasni:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi:

- omotica,
- sunkoviti telesni gibi,
- nenormalen srčni utrip,
- kašelj ali kratka sapa,
- krvavitev iz nosu,
- srbeč kožni izpuščaj ali koprivnica,
- vročina,
- bolečina na mestu infuzije.

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

---

## **5. Shranjevanje zdravila Aloxi**

---

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Za enkratno uporabo, vso preostalo raztopino zavržite.

---

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

---

#### **Kaj vsebuje zdravilo Aloxi**

- Učinkovina je palonosetron (v obliki palonosetronijevega klorida). En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov palonosetrona. Ena viala, v kateri je 5 ml raztopine, vsebuje 250 mikrogramov palonosetrona.
- Druge sestavine zdravila so manitol, dinatrijev edetat, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

**Izgled zdravila Aloxi in vsebina pakiranja**

Raztopina za injiciranje zdravila Aloxi je bistra, brezbarvna raztopina, na voljo je v pakiranju, v katerem je ena viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne silikonizirane gume in aluminijastim pokrovčkom, ki vsebuje 5 ml raztopine. Ena viala vsebuje en odmerek.

Na voljo je v pakiranjih z 1 vialo, ki vsebuje 5 ml raztopine.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### Aloxi 500 mikrogramov mehke kapsule palonosetron

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aloxi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aloxi
3. Kako jemati zdravilo Aloxi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aloxi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

---

## 1. Kaj je zdravilo Aloxi in za kaj ga uporabljamo

---

Zdravilo Aloxi vsebuje učinkovino palonosetron. Ta spada v skupino zdravil, ki jim pravimo »antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev«.

Zdravilo Aloxi se uporablja pri odraslih bolnikih, da pomaga preprečiti siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje pri zdravljenju raka, ki mu pravimo kemoterapija.

Deluje tako, da blokira delovanje snovi, imenovane serotonin, ki lahko povzroči siljenje na bruhanje ali bruhanje.

---

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aloxi

---

#### Ne jemljite zdravila Aloxi, če:

- ste alergični na palonosetron ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Ne jemljite zdravila Aloxi, če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Aloxi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate zaporo črevesa ali ste bili v preteklosti večkrat zaprti;
- imate ali ste imeli težave s srcem ali pa so v vaši družini prisotne težave s srcem, kot so spremembe srčnega ritma (»podaljšan interval QT«);
- če imate v krvi neravnovesje določenih mineralov, na primer kalija in magnezija, zaradi katerega se niste zdravili.

#### Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom.

## **Druga zdravila in zdravilo Aloxi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti ju obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

### **Zdravila za depresijo ali anksioznost**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli zdravila za depresijo ali anksioznost, vključno z:

- zdravili, imenovanimi SSRI (»selektivni zaviralci privzema serotonina«), kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram;
- zdravili, imenovanimi SNRI (»zaviralci privzema serotonina in noradrenalina«), kot sta venlafaksin in duloksetin (to lahko privede do serotoninskega sindroma, zato je pri uporabi potrebna previdnost).

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Aloxi.

### **Zdravila, ki lahko vplivajo na srčni ritem**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli zdravila, ki vplivajo na vaš srčni ritem, saj bi lahko ob sočasnem jemanju z zdravilom Aloxi povzročila težave s srčnim ritmom. Ta vključujejo:

- zdravila za težave s srcem, kot so amiodaron, nikardipin in kvinidin;
- zdravila za okužbe, kot sta moksifloksacin in eritromicin;
- zdravila za resne težave z duševnim zdravjem, kot so haloperidol, klorpromazin, kvetiapin in tioridazin;
- zdravilo proti siljenju na bruhanje (navzei) ali bruhanju, imenovano domperidon.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Aloxi, saj bi lahko ta zdravila ob sočasnem jemanju z zdravilom Aloxi povzročila težave s srčnim ritmom.

## **Nosečnost**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, zdravnik ne bo uporabil zdravila Aloxi, razen če je to nujno potrebno. To je zato, ker ne vemo, ali bi lahko zdravilo Aloxi škodovalo otroku.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

## **Dojenje**

Ni znano, ali zdravilo Aloxi prehaja v materino mleko.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ko vzamete to zdravilo, se boste morda počutili omotične ali utrujene. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

## **Zdravilo Aloxi vsebuje sorbitol in lahko vsebuje sledi soje**

To zdravilo vsebuje 7 mg sorbitola (vrsta sladkorja) v eni kapsuli. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Aloxi lahko vsebuje sledove lecitina iz soje. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne jemljite tega zdravila. Takoj pojdite k zdravniku, če opazite kakšne znake alergijske reakcije. Znaki lahko vključujejo koprivnico, kožni izpuščaj, srbečico, oteženo dihanje ali požiranje, otekla usta, obraz, ustnice, jezik ali žrelo in včasih padec krvnega tlaka).

---

### 3. Kako jemati zdravilo Aloxi

---

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je ena kapsula (500 mikrogramov).
- Kapsule zdravila Aloxi boste običajno vzeli približno 60 minut pred začetkom kemoterapije.
- To zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Jemanja zdravila Aloxi v dnevih po kemoterapiji se ne priporoča, razen če boste imeli še en cikel kemoterapije.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aloxi, kot bi smeli**

Če mislite, da ste mogoče vzeli več zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Aloxi**

Najbrž ne boste pozabili vzeti tega zdravila. Če pa vseeno mislite, da ste pozabili vzeti odmerek, takoj obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Aloxi**

Ne nehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če se odločite, da zdravila Aloxi (ali drugih podobnih zdravil) ne boste jemali, vas bo zaradi kemoterapije verjetno sililo na bruhanje ali boste bruhal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

---

### 4. Možni neželeni učinki

---

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

#### **Resni neželeni učinki**

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- alergijska reakcija: znaki lahko vključujejo otekanje ustnic, obraza, jezika ali žrela; oteženo dihanje ali kolaps; srbeč, mehurčkast izpuščaj (koprivnica). To je zelo redko: lahko se pojavi pri manj kot 1 od 10.000 ljudi.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov.

#### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

**Pogosti:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi:

- glavobol.

**Občasni:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi:

- težave s spanjem,
- kratka sapa,
- otekline okrog oči,
- nenormalni električni impulzi v srcu,
- zaprtost,
- slabost s siljenjem na bruhanje,
- zvišana raven barvila bilirubina (označevalec težav z jetri) v krvi,
- bolečine v mišicah.

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

---

## **5. Shranjevanje zdravila Aloxi**

---

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

---

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

---

### **Kaj vsebuje zdravilo Aloxi**

- Učinkovina je palonosetron. Ena kapsula vsebuje 500 mikrogramov palonosetrona (v obliki klorida).
- Druge sestavine zdravila so glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I), poliglicerol oleat, glicerol, prečiščena voda, butilhidroksianizol, želatina, sorbitol, titanov dioksid.

### **Izgled zdravila Aloxi in vsebina pakiranja**

Aloxi 500 mikrogramov mehke kapsule so neoznačene, svetlo sivkastorjave, neprozorne, okrogle do ovalne mehke kapsule, napolnjene z bistro rumenkasto tekočino. Na voljo so v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC, ki vsebujejo po eno ali pet kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.