

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aloxi 250 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' soluzzjoni fih 50 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Kull kunjett ta' 5 ml ta' soluzzjoni fih 250 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aloxi hu indikat fl-adulti għal:

- prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut assoċjat ma' kimoterapija tal-kanċer li hi emetoġenika b'mod qawwi,
- prevenzjoni ta' dardir u rimettar marbut ma' kimoterapija tal-kanċer li hi moderatament emetoġenika.

Aloxi hu indikat f'pazienti pedjatriċi li jkollhom minn xahar 'il fuq:

- il-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar akuti assoċjati ma' kimoterapija emetoġenika hafna kontra l-kanċer u l-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' kimoterapija moderatament emetoġenika kontra l-kanċer.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aloxi għandu jintuża biss qabel l-għoti tal-kimoterapija. Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa taħt supervizjoni medika adattata.

Pożoloġija

Adulti

250 mikrogramma ta' palonosetron mogħtija bħala bolus wiehed ġol-vina madwar 30 minuta qabel il-bidu tal-kimoterapija. Aloxi għandu jkun injettat fuq perijodu ta' 30 sekonda.

L-effikaċja ta' Aloxi fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar ikkaġunati minn kimoterapija tal-kanċer li hi emetoġenika b'mod qawwi tista' tittaffa biż-żieda ta' kortikosterojd li jingħata qabel il-kimoterapija.

Persuni anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ għall-anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u Adolexxenti (li jkollhom minn xahar sa 17-il sena):

20 mikrogramma/kg (id-doża massima totali m'għandhiex taqbeż 1500 mikrogramma) ta' palonosetron mogħti bħala infużjoni waħda ta' 15-il minuta ġol-vini li tibda madwar 30 minuta qabel il-bidu tal-kimoterapija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aloxi fit-tfal li jkollhom inqas minn xahar ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli. Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Aloxi fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

L-ebda informazzjoni m'hi disponibbli għal pazjenti b'mard tal-kliewi li jkun fl-aħħar stadju u li jkunu fuq l-emodjalizi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba li palonosetron jista' jżid iż-żmien tal-mogħdija mill-musrana l-kbira, pazjenti bi storja medika ta' stitikezza jew b'sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sotto-akuta, għandhom ikunu mmonitorjati wara li jingħata. Żewġ kazijiet ta' stitikezza b'impatt fuq l-ippurgar u li kienu jeħtieġu li jiddaħħlu l-isptar kienu rrapportati b'rabta ma' palonosetron 750 mikrogramma.

Fil-livelli kollha tad-doża li kienu ttestjati, palonosetron ma kkawżax żieda fl-intervall QTc li kien klinikament rilevanti. Studju speċifiku u ddettaljat dwar il-QT/QTc sar f'voluntiera b'saħħithom għal dejta definittiva li turi l-effett ta' palonosetron fuq QT/QTc (ara sezzjoni 5.1).

Madankollu, bħalma jiġri b'antagonisti 5-HT₃ oħrajn, għandha tingħata attenzjoni meta palonosetron jintuża f'pazjenti li għandhom jew li x'aktarx li jżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT. Dawn il-kondizzjonijiet jinkludu pazjenti bi storja medika personali jew tal-familja ta' titwil tal-QT, anormalitajiet fl-elettroliti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiaritmiji, disturbi tal-konduzzjoni u f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini kontra l-aritmiji jew prodotti mediċinali oħrajn li jwasslu għal titwil tal-QT jew anormalitajiet fl-elettroliti. Ipokalemija u ipomanjesemija għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-ġħoti ta' antagonist ta' 5-HT₃.

Kien hemm rapporti tas-sindrome ta' serotonin bl-użu ta' antagonisti ta' 5-HT₃ jew waħdu jew flimkien ma' mediċini serotonergici oħrajn (li jinkludu inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRI) u inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin noradrenaline (SNRIs). Hi rakkomandata osservazzjoni adattata ta' pazjenti għal sintomi li jixbhu lis-sindrome ta' serotonin.

Aloxi m'għandux jintuża għall-prevenzjoni ta', jew għall-kura ta', nawseja u rimettar fil-jiem ta' wara l-kimoterapija jekk ma jkunx assoċjat ma' ġħoti ta' kimoterapija oħra.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Palonosetron hu primarjament immetabolizzat minn CYP2D6, b'kontribuzzjoni żgħira mill-isoenzimi CYP3A4 u CYP1A2. Ibbażat fuq studji *in vitro*, palonosetron ma jinibixxix jew jikkaġuna l-isoenzim taċ-ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.

Sustanzi kemoterapewtiċi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, palonosetron ma fixkelx attività kontra t-tumur tal-ħames sustanzi kemoterapewtiċi li kienu ttestjati (cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin u mitomycin C).

Metoclopramide

Fi studju kliniku, ma ntweriet l-ebda interazzjoni sinifikanti farmakokinetika bejn doża waħda ta' palonosetronom ġol-vina u konċentrazzjoni fl-istat fiss ta' metoclopramide orali, li hu inibitur ta' CYP2D6.

Inducers u inibituri ta' CYP2D6

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, intwera li ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti fuq it-tneħħija ta' palonosetron meta jingħata flimkien ma' *inducers* CYP2D6 (dexamethasone u rifampicin) u inibituri (li jinkludu amiodarone, celecoxib, chlorpromazine, cimetidine, doxorubicin, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, quinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline jew terbinafine).

Kortikosteroidi

Palonosetron ingħata b'mod sigur ma' kortikosteroidi.

Mediċini Serotonergċi (eż. SSRIs u SNRIs)

Kien hemm rapport tas-sindrome ta' serotonin wara l-użu fl-istess hin ta' antagoisti ta' 5-HT₃ u mediċini serotonergċi oħrajn (li jinkludu SSRIs u SNRIs).

Prodotti mediċinali oħrajn

Palonosetron ingħata b'mod sigur ma' prodotti mediċinali analġesiċi, mediċini ta' kontra d-dardir u r-rimettar, mediċini antispazmodiċi u antikolinergċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għal Palonosetron m'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar nisa esposti waqt it-tqala. Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm biss informazzjoni limitata disponibbli mill-istudji fuq l-animali dwar jekk jgħaddix mill-plaċenta (ara sezzjoni 5.3).

M'hemm l-ebda esperjenza ta' palonosetron fit-tqala tal-bniedem. Għalhekk, palonosetron m'għandux jintuża f'nisa tqal ħlief jekk dan ikun ikkunsidrat essenzjali mit-tabib.

Treddigh

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tneħħija ta' palonosetron fil-ħalib tas-sider, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-terapija.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' palonosetron fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Minhabba li palonosetron jista' jikkaġuna sturdament, ngħas jew għeja kbira, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew it-thaddim tal-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji kliniċi fl-adulti b'doża ta' 250 mikrogramma (total ta' 633 pazjent), l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu osservati b'mod frekwenti, li kienu mill-inqas possibbilment relatati ma' Aloxi, kienu wġiħ ta' ras (9 %) u stitikezza (5 %).

Fl-istudji kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi (*adverse reactions* - ARs) li ġejjin kienu osservati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' Aloxi. Dawn kienu kklassifikati bħala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). Reazzjonijiet avversi rari hafna ($< 1/10,000$) kienu rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa ppreżentati hawn taht huma mnizzla skond is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	ARs Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	ARs Mhux Komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/10$)	ARs° rari hafna ($< 1/10,000$)
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva, anafilassi, reazzjonijiet u xokk anafilattiku/anafilattoj de
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkalemija, mard metaboliku, ipokalcimja, ipokalemija, anoreksja, iperglicemija, nuqqas t'aptit	
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà, burdata ewforika	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiħ ta' ras Sturdament	Ngħas, nuqqas ta' rqaq, parestesija, irqaq esagerat, newropatija tas-sensi periferali	
Disturbi fl-għajnejn		Irritazzjoni fl-għajnejn, ambliopija	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Dardir waqt il-moviment/ivvjagġar, žanżin fil-widnejn	
Disturbi fil-qalb		Takikardija, bradikardija, <i>extrasystoles</i> , iskemija mijokardjali, takikardija tas-sinus, arritmija tas-sinus, <i>extrasystoles</i> supraventrikulari	

Sistema tal-klassifika tal-organi	ARs Komuni (≥1/100 sa <1/10)	ARs Mhux Komuni (≥1/1,000 sa <1/10)	ARs° rari hafna (<1/10,000)
Disturbi vaskulari		Pressjoni tad-demmm baxxa hafna, pressjoni tad-demmm għolja, tibdil fil-kulur tal-vini, vini minfuhin	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sulluzzu	
Disturbi gastro-intestinali	Stitikezza Dijarea	Dispepsja, uġiġħ ta' żaqq, uġiġħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, ħalq xott, gass	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemia	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Dermatite allergika, raxx bil-ħakk	
Disturbi muskolu-skeltriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Żamma ta' l-awrina, glukosurja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja, deni, gheja kbira, thoss is-shana, mard qisu influwenza	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*
Investigazzjonijiet		Transaminases għoljin, QT wiesa' fl-elettrokardjogram	

° Minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

* Li jinkludu li ġejjin: ħruq, ebusija, skonfort u uġiġħ

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-provi kliniċi pedjatriċi għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar ikkaġunati minn kimoterapija moderatament emetogenika jew emetogenika hafna, 402 pazjenti rċivew doża waħda ta' palonosetron (3, 10 jew 20 mcg/kg). Ir-reazzjonijiet avversi komuni jew mhux komuni li ġejjin ġew irrappurtati għal palonosetron, u l-ebda waħda minnhom ma ġiet irrappurtata fi frekwenza ta' >1%.

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	ARs Komuni (≥1/100 sa <1/10)	ARs Mhux Komuni (≥1/1,000 sa <1/100)
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament, diskinesija
Disturbi fil-qalb		Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram disturb fil-konduzzjoni, takikardija tas-sinus
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:		Soghla, qtugħ ta' nifs, tinfaṛaġ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:		Dermatite allergika, ħakk, disturb fil-ġilda, urtikarja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:		Deni, uġiġħ fil-post tal-infużjoni, reazzjoni fis-sit tal-infużjoni

Ir-reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu palonosetron għal sa 4 ċikli ta' kimoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat.

Doži sa 6 mg intużaw fi studji kliniċi fuq l-adulti. Il-grupp bl-ogħla doża wera inċidenza simili ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbel ma' gruppi li ngħataw doži oħrajn, u l-ebda effetti tar-rispons għad-doża ma kienu osservati. Fil-każ mhux mistenni ta' doża eċċessiva b'Aloxi, dan għandu jkun immaniġġjat b'kura ta' appoġġ. Ma sarux studji dwar id-dijalizi, madankollu, minhabba l-volum kbir ta' distribuzzjoni, id-dijalizi mhix mistennija li tkun kura effettiva għal doża eċċessiva b'Aloxi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat fl-istudji kliniċi pedjatriċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u kontra d-dardir, antagonisti ta' serotonin (5HT₃). Kodiċi ATC: A04AA05

Palonosetron hu riċettur selettiv li għandu affinità qawwija u antagonist ta' riċettur 5HT₃.

F'żewġ studji *randomised, double-blind* b'total ta' 1,132 pazjent li kienu qed jirċievu kimoterapija moderatament emetoġenika li kienet tinkludi cisplatin ≤ 50 mg/m², carboplatin, cyclophosphamide $\leq 1,500$ mg/m² u doxorubicin > 25 mg/m², palonosetron 250 mikrogramma u 750 mikrogramma, kienu mqabbla ma' ondansetron 32 mg (*half-life* ta' 4 sigħat) jew dolasetron 100 mg (*half-life* ta' 7.3 sigħat) li ngħata minn ġol-vina f'Jum 1, mingħajr dexamethasone.

Fi studju *randomised, double-blind* b'total ta' 667 pazjent li kienu qed jingħataw kimoterapija emetoġenika qawwija li kienet tinkludi cisplatin ≥ 60 mg/m², cyclophosphamide $> 1,500$ mg/m² u dacarbazine, palonosetron 250 mikrogramma u 750 mikrogramma kienu mqabbla ma' ondansetron 32 mg mogħti minn ġol-vina f'Jum 1. Dexamethasone ngħata b'mod profilattiku qabel kimoterapija f'67 % tal-pazjenti.

L-istudji importanti hafna ma kienux maħsuba biex jevalwaw l-effikaċja ta' palonosetron fil-bidu li jittardja d-dardir u r-rimettar. L-attività tal-mediċini ta' kontra d-dardir u r-rimettar (antiemetiċi) kienet osservata matul perijodu ta' 0-24 siegħa, 24-120 siegħa u 0-120 siegħa. Ir-riżultati għall-istudji dwar kimoterapija moderatament emetoġenika u għall-istudju dwar il-kimoterapija emetoġenika qawwija huma elenkati fil-qosor fit-tabelli li ġejjin.

Palonosetron ma kienx inferjuri mqabbel mal-komparaturi fil-faži akuta ta' l-emesi, f'ċirkustanzi ematoġeniċi kemm moderati u kemm qawwija.

Għalkemm l-effikaċja komparattiva ta' palonosetron f'ċikli multipli ma ntwerietx fi studji kliniċi kkontrollati, 875 pazjent rreġistrati fi tliet provi ta' faži 3, komplew fi studju *open label* dwar is-sigurtà

u kienu kkurati b'750 mikrogramma ta' palonosetron sa 9 cikli addizzjonali ta' kimoterapija. Is-sigurtà globali nżammet matul iċ-ċikli kollha.

Tabella 1: Perċentwali ta' pazjenti^a li jirrispondu skont il-grupp tal-kura u l-fażi fl-Istudju dwar il-Kimoterapija Moderatament Emetoġenika mqabbla ma' ondansetron

	Aloxi 250 mikrogramma (n= 189)	Ondansetron 32 milligramma (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Rispons Shih (L-Ebda Emesi u l-Ebda Mediċina tas-Salvataġġ)			97.5 % CI^b	
0 – 24 siegħa	81.0	68.6	12.4	[1.8 %, 22.8 %]
24 – 120 siegħa	74.1	55.1	19.0	[7.5 %, 30.3 %]
0 – 120 siegħa	69.3	50.3	19.0	[7.4 %, 30.7 %]
Kontroll Shih (Rispons Shih u b'Forsi Dardir Hafif)			valur p^c	
0 – 24 siegħa	76.2	65.4	10.8	NS
24 – 120 siegħa	66.7	50.3	16.4	0.001
0 – 120 siegħa	63.0	44.9	18.1	0.001
L-Ebda Dardir (Skala Likert)			valur p^c	
0 – 24 siegħa	60.3	56.8	3.5	NS
24 – 120 siegħa	51.9	39.5	12.4	NS
0 – 120 siegħa	45.0	36.2	8.8	NS

^a Koorti bl-intenzjoni-li-tikkura.*(ITT)

^b L-istudju kien maħsub biex juri non-inferjorità. *limitu 'l fuq* minn –15 % turi non-inferjorità bejn Aloxi u l-komparatur.

^c Chi-square test. Livell sinifikanti ta' $\alpha=0.05$.

Tabella 2: Perċentwali ta' pazjenti^a li jirrispondu skont il-grupp tal-kura u l-fażi fl-Istudju dwar il-Kimoterapija Moderatament Emetoġenika mqabbla ma' dolasetron

	Aloxi 250 mikrogramma (n= 185) %	Dolasetron 100 milligramma (n= 191) %	Delta %	
Rispons Shih (L-Ebda Emesi u l-Ebda Mediċina tas-Salvataġġ)			97.5 % CI^b	
0 – 24 siegħa	63.0	52.9	10.1	[-1.7 %, 21.9 %]
24 – 120 siegħa	54.0	38.7	15.3	[3.4 %, 27.1 %]
0 – 120 siegħa	46.0	34.0	12.0	[0.3 %, 23.7 %]
Kontroll Shih (Rispons Shih u b'Forsi Dardir Hafif)			valur p^c	
0 – 24 siegħa	57.1	47.6	9.5	NS
24 – 120 siegħa	48.1	36.1	12.0	0.018
0 – 120 siegħa	41.8	30.9	10.9	0.027
L-Ebda Dardir (Skala Likert)			valur p^c	
0 – 24 siegħa	48.7	41.4	7.3	NS
24 – 120 siegħa	41.8	26.2	15.6	0.001
0 – 120 siegħa	33.9	22.5	11.4	0.014

^a Koorti bl-intenzjoni-li-tikkura.

^b L-istudju kien maħsub biex juri non-inferjorità. *Lower bound* ikbar minn –15 % turi non-inferjorità bejn Aloxi u l-komparatur.

^c Chi-square test. Livell ta' importanza ta' $\alpha=0.05$.

Tabella 3: Perċentwali ta' pazjenti^a li jirrispondu skont il-grupp tal-kura u l-fażi fl-Istudju dwar il-Kimoterapija Emetoġenika Qawwija mqabbla ma' ondansetron

	Aloxi 250 mikrogramma (n= 223)	Ondansetron 32 milligramma (n= 221)	Delta %	
	%	%	%	
Rispons Shih (L-Ebda Emesi u l-Ebda Mediċina tas-Salvataġġ)				97.5 % CI^b
0 – 24 siegħa	59.2	57.0	2.2	[-8.8 %, 13.1 %]
24 – 120 siegħa	45.3	38.9	6.4	[-4.6 %, 17.3 %]
0 – 120 siegħa	40.8	33.0	7.8	[-2.9 %, 18.5 %]
Kontroll Shih (Rispons Shih u Ma Jkunx Hemm Dardir Hlief Dardir Hafif)				valur p^c
0 – 24 siegħa	56.5	51.6	4.9	NS
24 – 120 siegħa	40.8	35.3	5.5	NS
0 – 120 siegħa	37.7	29.0	8.7	NS
L-Ebda Dardir (Skala Likert)				valur p^c
0 – 24 siegħa	53.8	49.3	4.5	NS
24 – 120 siegħa	35.4	32.1	3.3	NS
0 – 120 siegħa	33.6	32.1	1.5	NS

^a Koorti bl-intenzjoni-li-tikkura.

^b L-istudju kien mahsub biex juri non-inferjorità. *Lower bound* ikbar minn -15 % turi non-inferjorità bejn Aloxi u l-komparatur.

^c Chi-square test. Livell ta' importanza ta' $\alpha=0.05$.

L-effett ta' palonosetron fuq il-pressjoni tad-demem, rata ta' taħbit tal-qalb, u l-parametri tal-ECG li jinkludu QTc, kienu komparabbli għal ondansetron u dolasetron fl-istudji kliniċi CINV. Fi studji mhux kliniċi, palonosetron wera li għandu l-abbiltà li jimblokka l-kanali tal-joni involuti fid-di- u fir-ri-polarizzazzjoni ventrikulari u li jtawwal l-azzjoni potenzjali.

L-effett ta' palonosetron fuq l-intervall tal-QTc kien evalwat fi prova *double blind, randomised*, parallela, bil-placebo u *positive* (moxifloxacin) *controlled* f'irġiel u nisa adulti. L-għan kien li jiġu evalwati l-effetti tal-ECG ta' IV palonosetron mogħti f'dozi wahidhom ta' 0.25, 0.75 jew 2.25 mg f'221 persuna b'saħħithom. L-istudju ma wera l-ebda effett fuq it-tul tal-intervall QT/QTc kif ukoll fuq kwalunkwe intervalli oħrajn tal-ECG f'dozi sa 2.25 mg. Ma ntwera l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb, il-konduzzjoni atriyoventrikulari (AV) u r-ripolarizzazzjoni fil-qalb.

Popolazzjoni pedjatrika

Prevenzjoni ta' Nawsja u Rimettar Ikkagunati minn Kimoterapija (CINV):

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palonosetron mogħti fil-vina f'dozi wahidhom ta' 3 µg/kg u 10 µg/kg ġew investigati fl-ewwel studju kliniku li sar fuq 72 pazjent f'dawn il-gruppi ta' età, >28 jum sa 23 xahar (12-il pazjent), minn sentejn sa 11-il sena (31 pazjent), u minn 12 sa 17-il sena (29 pazjent), li kienu qed jingħataw kimoterapija li kienet emetoġenika hafna jew moderatament emetoġenika. Ma kien hemm l-ebda problemi ta' sigurtà fl-ebda wieħed miż-żewġ livelli ta' doża. Il-fattur varjabbli tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons shih (CR, definit bħala l-ebda episodju emetiku u l-ebda mediċina ta' salvataġġ) matul l-ewwel 24 siegħa mill-bidu tal-kimoterapija. L-effikaċja wara doża ta' 10 µg/kg ta' palonosetron meta mqabbla ma' doża ta' 3 µg/kg ta' palonosetron kienet 54.1% u 37.1% rispettivament.

L-effikaċja ta' Aloxi għall-prevenzjoni ta' nawsjja u rimettar ikkagunati mill-kimoterapija f'pazjenti pedjatriċi bil-kanċer intweriet fit-tieni prova importanti hafna dwar in-noninferjorità li qabblet infużjoni wahda ġol-vini ta' palonosetron kontra kors i.v. ta' ondansetron. Total ta' 493 pazjenti pedjatriċi, li kellhom minn 64 jum sa 16.9 snin, li kienu qed jirċievu kimoterapija moderatament

emetogenika (69.2%) jew emetogenika hafna (30.8%), ġew ikkurati b'palonosetron 10 µg/kg (massimu ta' 0.75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimu ta' 1.5 mg) jew ondansetron (3 x 0.15 mg/kg, doża totali massima ta' 32 mg) 30 minuta qabel il-bidu ta' kimoterapija emetogenika matul Ċiklu 1. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kien rċivew kimoterapija fil-passat (78.5%) fil-gruppi kollha ta' kura. Kimoterapiji emetogeniċi mogħtija kienu jinkludu doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatin, dactinomycin, carboplatin, u daunorubicin. Kortikosteroidi adjuvanti, li jinkludu dexamethasone, ingħataw ma' kimoterapija f'55% tal-pazjenti. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien Rispons Shih fil-fażi akuta tal-ewwel ċiklu ta' kimoterapija, definit bħala l-ebda rimettar, l-ebda dardir, u l-ebda medikazzjoni ta' salvataġġ fl-ewwel 24 siegħa wara li tibda l-kimoterapija. L-effikaċja kienet ibbażata fuq li tintwera n-noninferjorità ta' palonosetron ġol-vini meta mqabbel ma' ondansetron ġol-vini. Il-kriterji tan-noninferjorità ġew issodisfati jekk il-lower bound tal-intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% għad-differenza fir-rati ta' Rispons Shih ta' palonosetron ġol-vini, meta wiehed inaqqs ondansetron ġol-vini, kienet akbar minn -15%. Fil-gruppi ta' palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg u ta' ondansetron, il-proporzjon ta' pazjenti b'CR_{0-24 siegħa} kien ta' 54.2%, 59.4% u 58.6%. Billi l-intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% (test ta' Mantel-Haenszel aġġustat għall-istratun) tad-differenza f'CR_{0-24 siegħa} bejn palonosetron 20 µg/kg u ondansetron kien ta' [-11.7%, 12.4%], id-doża ta' palonosetron 20 µg/kg uriet noninferjorità għal ondansetron.

Filwaqt li dan l-istudju wera li pazjenti pedjatriċi jeħtieġu doża oġħla ta' palonosetron mill-adulti biex jiġu evitati nawsja u rimettar ikkaġunati mill-kimoterapija, il-profil tas-sigurtà hu konsistenti mal-profil stabbilit fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Tagħrif dwar il-farmakokinetika qed jingħata f'sezzjoni 5.2.

Prevenzjoni ta' Nawsja u Rimettar Wara Operazzjoni (PONV):

Twettqu żewġ provi pedjatriċi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palonosetron mogħti ġol-vina f'doži wahidhom ta' 1 µg/kg u 3 µg/kg ġew ipparagunati l-ewwel studju kliniku li sar fuq 150 pazjent f'dawn il-gruppi ta' età, >28 jum sa 23 xahar (7 pazjenti), minn sentejn sa 11-il sena (96 pazjent), u minn 12 sa 16-il sena (47 pazjent), li kienet saritilhom operazzjoni mhux obbligatorja. Ma kien hemm l-ebda problemi tas-sigurtà fl-ebda wiehed miż-żewġ gruppi ta' kura. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr rimettar matul 0-72 siegħa wara l-operazzjoni kien simili wara l-ġħoti ta' 1 µg/kg jew 3 µg/kg ta' palonosetron (88% vs 84%).

It-tieni prova pedjatrika kien studju multiċentriku, double-blind, double-dummy, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, grupp parallel, b'kontroll attiv, dwar in-noninferjorità ta' doži wahidhom, li qabbel i.v. palonosetron (1 µg/kg, massimu ta' 0.075 mg) kontra I.V. ondansetron. Total ta' 670 pazjent pedjatriku kirurġiku pparteċipaw, u kellhom minn 30 jum sa 16.9 snin. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja, Rispons Shih (CR: l-ebda rimettar, l-ebda dardir, u l-ebda medikazzjoni antiemetika ta' salvataġġ) matul l-ewwel 24 siegħa wara l-operazzjoni, inkiseb fi 78.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' palonosetron u 82.7% fil-grupp ta' ondansetron. Minhabba l-margni ta' noninferjorità speċifikat minn qabel ta' -10%, l-intervall ta' kunfidenza għal noninferjorità statistika Mantel-Haenszel aġġustata għall-istratun għad-differenza fil-punt aħħari primarja, ir-rispons shih (CR), kien ta' [-10.5, 1.7%], u għalhekk in-noninferjorità ma ntwerietx. Ma kien hemm l-ebda problemi ġodda dwar is-sigurtà fl-ebda wiehed miż-żewġ gruppi ta' kura.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu fit-tfal.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġħoti ġol-vina, għall-ewwel il-koncentrazzjoni fil-plażma tonqos imbagħad ikun hemm eliminazzjoni bil-mod mill-ġisem b'*half-life* tat-tnehhija terminali medja ta' madwar 40 siegħa. Il-medja tal-koncentrazzjoni massima tal-plażma (C_{max}) u ż-żona taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni-hin (AUC_{0-∞}) huma ġeneralment proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 0.3–90 µg/kg f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer.

Wara l-ġħoti ġol-vina ta' palonosetron 0.25 mg darba kull jumejn għal tlett ijiem fi 11-il pazjent b'kanċer testikulari, il-medja (± SD) taż-żieda tal-koncentrazzjoni fil-plażma minn Jum 1 sa Jum 5

kienet ta' 42 ± 34 %. Wara l-ghoti ġol-vina ta' palonosetron 0.25 mg darba kuljum għal tlett ijiem fi 12-il persuna b'saħħithom, il-medja ($\pm$ SD) taż-żieda tal-konċentrazzjoni ta' palonosetron fil-plażma minn Jum 1 sa Jum 5 kienet ta' 110 ± 45 %.

Simulazzjonijiet farmakokinetiċi jindikaw li l-espożizzjoni totali ($AUC_{0-\infty}$) ta' 0.25 mg ta' palonosetron mogħti fil-vina darba kuljum għal tliet ijiem konsekuttivi kienet simili għal doża waħda ta' 0.75 mg ġol-vina, għalkemm is- C_{max} wara doża waħda ta' 0.75 mg kienet oghla.

Distribuzzjoni

Palonosetron, fid-doża rrakkomandata, hu ddistribwit hafna fil-ġisem b'volum tad-distribuzzjoni ta' madwar 6.9 sa 7.9 l/kg. Madwar 62 % ta' palonosetron jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Palonosetron jitneħħa permezz ta' rotta doppja, madwar 40 % jitneħħa mill-kliewi u madwar 50 % ikun metabolizzat biex jiffurma żewġ metaboliti primarji, li għandhom inqas minn 1 % ta' l-attività ta' l-antagonist tar-riċettur 5HT₃ ta' palonosetron. Studji dwar il-metaboliżmu *in vitro* urew li CYP2D6 u, fi grad inqas, l-isoenżimi ta' CYP3A4 u CYP1A2, jiehdu parti fil-metaboliżmu ta' palonosetron. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi kliniċi mhumex differenti b'mod sinifikanti bejn *metabolisers* batuti u estensivi tas-sottostrati ta' CYP2D6. Palonosetron ma jinibixxix jew jikkaġuna isoenżimi taċ-ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 10 mikrogrammi/kg ta' [¹⁴C]-palonosetron fil-vina, madwar 80 % tad-doża kienet eliminata fl-awrina bħala sustanza attiva mhux mibdula fi żmien 144 siegħa, li jirrappreżenta madwar 40 % tad-doża mogħtija. Wara l-ghoti ta' doża bolus waħda ġol-vina f'persuni b'saħħithom, it-tneħħija totali ta' palonosetron mill-ġisem kienet ta' 173 ± 73 ml/min u t-tneħħija mill-kliewi kienet ta' 53 ± 29 ml/min. It-tneħħija baxxa totali mill-ġisem u l-volum baxx tad-distribuzzjoni rriżultat f'*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali fil-plażma ta' madwar 40 siegħa. Għaxra fil-mija tal-pazjenti jkollhom medja tal-*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali akbar minn 100 siegħa.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

L-età ma taffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Sess

Is-sess tal-persuna ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ skond is-sess tal-persuna.

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta farmakokinetika dwar doži i.v. waħidhom ta' Aloxi nkisbet minn sottosett ta' pazjenti pedjatriċi bil-kanċer (n=280) li rċievu 10 µg/kg jew 20 µg/kg. Meta d-doża żdiedet minn 10 µg/kg għal 20 µg/kg, ġiet osservata żieda proporzjonali għad-doża fil-medja tal-AUC. Wara l-infużjoni ġol-vini ta' doża waħda ta' Aloxi 20 µg/kg, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_T) irrappurtati fit-tmiem tal-infużjoni ta' 15-il minuta kienu varjabbli hafna fil-gruppi kollha ta' età, u kellihom tendenza li jkunu iktar baxxi f'pazjenti ta' < 6 snin milli f'pazjenti pedjatriċi li kellihom aktar żmien. Il-medjan tal-*half-life* kien ta' 29.5 sigħat fil-gruppi ta' età globali u varja minn madwar 20 sa 30 siegħa fil-gruppi kollha ta' età l-wara l-ghoti ta' 20 µg/kg.

It-tneħħija totali mill-ġisem (L/h/kg) f'pazjenti li kellihom minn 12 sa 17-il sena kienet simili għal dik f'adulti b'saħħithom. Ma kien hemm l-ebda differenzi apparenti fil-volum tad-distribuzzjoni meta espress bħala L/kg.

Tabella 4. Parametri Farmakokinetiċi f'Pazjenti Pedjatriċi bil-Kanċer wara infużjoni ġol-vini ta' Aloxi f'doża ta' 20 µg fuq perjodu ta' 15-il minuta u f'Pazjenti Adulti bil-Kanċer li jirċievu doži ta' 3 u 10 µg/kg ta' palonosetron permezz ta' bolus ġol-vini.

	Pazjenti Pedjatriċi bil-Kanċer ^a				Pazjenti Adulti bil-Kanċer ^b	
	<sentejn	sentejn sa <6 snin	6 sa <12-il sena	12 sa <17-il sena	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} , sigħat	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
Tneħħija ^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)
Volum ta' distribuzzjoni ^{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 Parametri PK espressi bħala Medja Ġeometrika (CV) hlief għal T_{1/2} li hu medjan.

^b Parametri PK espressi bħala Medja Aritmetika (SD)

^c Tneħħija u Volum ta' distribuzzjoni f'pazjenti pedjatriċi ġew ikkalkulati agġustati għall-piż miż-żewġ gruppi tad-doża ta' 10 µg /kg u 20 µg /kg kombinati. Fl-adulti, livelli differenti ta' doża huma indikati fl-isem tal-kolonna.

^d Vss hu rrapportat għal pazjenti pedjatriċi bil-kanċer, filwaqt li Vz hu rrapportat għal pazjenti adulti bil-kanċer.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi li jkun minn hafif sa moderat ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' palonosetron. Indeboliment sever tal-kliewi jnaqqas it-tneħħija mill-kliewi, madankollu it-tneħħija totali mill-ġisem f'dawn il-pazjenti hi simili għal dik f'pazjenti b'saħħithom. L-ebda agġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. L-ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti li qegħdin fuq l-emodjalizi mhi disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma jaffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija totali ta' palonosetron mill-ġisem meta mqabbla ma' dik ta' persuni b'saħħithom. Waqt li l-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali u l-medja ta' l-espożizzjoni sistemika ta' palonosetron jizdiedu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied, dan ma jġġustifikax tnaqqis fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Studji mhux kliniċi jindikaw li palonosetron, f'konċentrazzjonijiet qawwija hafna biss, jista' jimblokka l-kanali ta' l-ijoni involuti fid-de- u fir-re-polarizzazzjoni ventrikulari u jtaqlu kemm iddum l-azzjoni potenzjali.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, h'as jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm informazzjoni disponibbli limitata mill-istudji fuq l-annimali dwar jekk palonosetron jgħaddix mill-plaċenta (ara sezzjoni 4.6).

Palonosetron mhuwiex mutageniku. Doži qawwija ta' palonosetron (kull doża li tikkawża mill-inqas 30 darba dak li jintuża fil-bnedmin) mogħtija kuljum għal sentejn, ikkawżat rata miżjuda ta' tumuri tal-fwied, neoplazmi endokrinali (fit-tirojde, pitwitarji, fil-frixa, fil-medulla adrenali) u tumuri tal-ġilda fil-firien iżda mhux fil-ġrieden. Il-mekkaniżmi bażiċi mhumix mifhuma kompletament, iżda minhabba d-doži qawwija li jintużaw u minhabba li Aloxi hu intenzjonat għal applikazzjoni waħda fil-bnedmin, dawn is-sejbiet mhumix ikkunsidrati li huma rilevanti għall-użu kliniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Disodium edetate
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.
X'hin tiftaħ il-kunnett, uża immedjatament u armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-lastku siliconised tal-chlorobutyl u għatu ta' l-aluminju.
Disponibbli f'pakketti ta' kunnett wieħed li jkun fih soluzzjoni ta' 5 ml.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Jintuża darba biss; kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.
Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/306/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Marzu, 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Marzu, 2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Aloxi 500 mikrogramma kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 500 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Eċċipjent(i):

Kull kapsula fiha 7 mg ta' sorbitol.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsuli rotob tal-ġelatina li ma fihom xejn fuqhom ta' kulur kannella ċar, opaki, tondi sa ovali, mimlija b'soluzzjoni ċara tagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aloxi hu indikat fl-adulti għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut assoċjat ma' kimoterapija moderatament emetoġenika tal-kanċer.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aloxi għandu jintuża biss qabel l-ghoti tal-kimoterapija.

Pożoloġija

Adulti

500 mikrogramma ta' palonosetron mogħtija mill-halq madwar siegħa qabel il-bidu tal-kimoterapija.

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ għall-anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aloxi fit-tfal ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu mehtieg għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. L-ebda informazzjoni m'hi disponibbli għal pazjenti b'mard tal-kliewi li jkun fl-aħħar stadju u li jkunu fuq emodjalizi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Aloxi jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba li palonosetron jista' jtawwal il-hin li jiehu biex jgħaddi mill-musrana l-kbira, pazjenti bi storja medika ta' stitikezza jew b'sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sotto-akuta, għandhom ikunu mmonitorjati wara li jingħata. Żewġ każijiet ta' stitikezza b'impatt fuq l-ippurgar u li kienu jehtiegu li jiddaħhlu l-isptar kienu rrappurtati b'rabta ma' l-ghoti ta' palonosetron 750 mikrogramma.

Fil-livelli kollha tad-doża li kienu ttestjati, palonosetron ma kkawżax żieda klinikament rilevanti fl-intervall QTc. Fi studju speċifiku u ddettaljat dwar il-QT/QTc sar f'voluntiera b'saħħithom għal dejta definittiva li turi l-effett ta' palonosetron fuq QT/QTc (ara sezzjoni 5.1).

Madankollu, bħalma jiġri b'antagonisti 5-HT₃ ohrajn, għandha tingħata attenzjoni meta palonosetron jintuża f'pazjenti li għandhom jew li x'aktarx li jizviluppaw titwil tal-intervall tal-QT. Dawn il-kondizzjonijiet jinkludu pazjenti bi storja medika personali jew tal-familja ta' titwil tal-QT, anormalitajiet fl-elettroliti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiaritmiji, disturbi tal-konduzzjoni u f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini kontra l-aritmiji jew prodotti mediċinali ohrajn li jwasslu għal titwil tal-QT jew anormalitajiet fl-elettroliti. Ipokalemija u ipomanjesemija għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-ghoti ta' antagonist ta' 5-HT₃.

Kien hemm rapporti tas-sindrome ta' serotonin bl-użu ta' antagonisti ta' 5-HT₃ jew waħdu jew flimkien ma' mediċini serotonergici ohrajn (li jinkludu inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRI) u inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin noradrenaline (SNRIs). Hi rakkomandata osservazzjoni adattata ta' pazjenti għal sintomi li jixbhu lis-sindrome ta' serotonin.

Aloxi m'għandux jintuża għall-prevenzjoni jew għall-kura ta' dardir u rimettar fil-jiem ta' wara l-kimoterapija jekk ma jkunx assoċjat ma' għoti ta' kimoterapija ohra.

Aloxi fih is-sorbitol. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali. Il-kapsuli Aloxi jista' jkun fihom ukoll traċċa ta' lecithin li jiġi mis-sojja. Għalhekk, pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal karawett jew sojja, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' reazzjoni allergika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Palonosetron hu primarjament immetabolizzat minn CYP2D6, b'kontribuzzjoni żgħira mill-isoenzimi CYP3A4 u CYP1A2 Ibbażat fuq studji *in vitro*, palonosetron ma jinibixxix jew jikkaġuna l-isoenzim taċ-ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.

Prodotti medicinali kimoterapewtiċi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, palonosetron ma fixkelx attività kontra t-tumur tal-hames sustanzi kimoterapewtiċi li kienu ttestjati (cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin u mitomycin C).

Metoclopramide

Fi studju kliniku, ma ntweriet l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn doża waħda ta' palonosetron ġol-vina u konċentrazzjoni fl-istat fiss ta' metoclopramide orali, li hu inibitur ta' CYP2D6.

Indutturi u inibituri ta' CYP2D6

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, intwera li ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti fuq it-tneħħija ta' palonosetron meta jinghata flimkien ma' indutturi CYP2D6 (dexamethasone u rifampicin) u inibituri (li jinkludu amiodarone, celecoxib, chlorpromazine, cimetidine, doxorubicin, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, quinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline jew terbinafine).

Kortikosteroidi

Palonosetron inghata ma' kortikosteroidi mingħajr tfixkil.

Mediċini Serotonergici (eż. SSRIs u SNRIs)

Kien hemm rapport tas-sindrome ta' serotonin wara l-użu fl-istess hin ta' antagoisti ta' 5-HT₃ u mediċini serotonergici oħrajn (li jinkludu SSRIs u SNRIs).

Prodotti medicinali oħrajn

Palonosetron inghata mingħajr tfixkil ma' prodotti medicinali analġesiċi, mediċini ta' kontra d-dardir u r-rimettar, mediċini antispazmodiċi u antikolinergici.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għal palonosetron, m'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar nisa esposti waqt it-tqala. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, hlaq jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm biss informazzjoni limitata disponibbli mill-istudji fuq l-animali dwar jekk jgħaddix mill-plaċenta (ara sezzjoni 5.3).

M'hemm l-ebda esperjenza ta' palonosetron fit-tqala fil-bniedem. Għalhekk, palonosetron m'għandux jintuza f'nisa tqal hlief jekk dan ikun ikkunsidrat essenzjali mit-tabib.

Treddigh

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tneħħija ta' palonosetron fil-halib tas-sider, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-terapija.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' palonosetron fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Billi palonosetron jista' jikkaguna sturdament, ngħas tqil jew għeja kbira, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew it-thaddim tal-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji klinici b'doża ta' 500 mikrogramma (total ta' 161 pazjent) l-iktar reazzjoni avversa li kienet osservata b'mod frekwenti, li kienet għall-inqas possibbilment relatata ma' Aloxi, kienet uġiġh ta' ras (3.7 %).

Fl-istudji kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi (*adverse reactions* - ARs) li ġejjin kienu osservati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' Aloxi. Dawn kienu kklassifikati bħala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Sistema tal-klassifika tal-organi	ARs Komuni	ARs Mhux Komuni
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	
Disturbi fl-ġhajnejn		Nefha fl-ġhajnejn
Disturbi fil-qalb		Imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad, imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:		Qtuġħ ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali		Stitikezza, dardir
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijaġġa
Investigazzjonijiet		Żieda fil-bilirubina fid-demm

Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ħafna ($< 1/10,000$) ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva seħħew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' palonosetron għall-użu għal ġol-vini.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' **Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rappurtat.

Doži sa 6 mg intużaw fi provi kliniċi. Il-grupp bl-ogħla doża wera inċidenza simili ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbel ma' gruppi li nġhataw doži oħrajn, u l-ebda effetti relatati mad-doża ma kienu osservati. Fil-każ mhux mistenni ta' doża eċċessiva b' Aloxi, dan għandu jkun immanigġjat b' kura ta' appoġġ. Ma sarux studji dwar id-dijalizi, madankollu, minħabba l-volum kbir ta' distribuzzjoni, mhux mistenni li d-dijalizi tkun kura effettiva għal doża eċċessiva b' Aloxi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u kontra d-dardir, antagonisti ta' serotonin (5HT₃), Kodiċi ATC: A04AA05

Palonosetron hu riċettur selettiv li għandu affinità qawwija u antagonist ta' riċettur 5HT₃. Fi prova klinika multiċentrika, li fiha l-individwi ntgħazlu b'mod każwali, double-blind u b'kontroll attiv, li saret fuq 635 pazjent li kienu qed jingħataw kimoterapija moderatament emetogenika kontra l-kanċer. Doża waħda ta' 250 mcg, 500 mcg, jew 750 mcg ta' kapsuli orali ta' palonosetron li nġhataw siegħa qabel kimoterapija moderatament emetogenika, tqabblat ma' doża waħda ta' 250 mcg ta' Aloxi għal ġol-vina mogħti 30 minuta qabel il-kimoterapija. Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali għal jew dexamethasone jew placebo flimkien mal-kura assenjata tagħhom. Il-maġġoranza tal-pazjenti fl-

istudju kienu nisa (73 %), bojod (69 %), u li qatt ma kienu rċivew kimoterapija fil-passat (59 %). L-attività ta' mediċini kontra r-rimettar (antiemetiċi) kienet osservata matul perjodu ta' 0-24 siegħa, 24-120 siegħa u 0-120 siegħa.

L-effikaċja kienet ibbażata fuq l-osservazzjoni ta' non-inferjorità ta' dozi orali ta' palonosetron meta mqabbel mal-formulazzjoni approvata biex tingħata ġol-vini. Il-kriterji tan-non-inferjorità kienu ssodisfati jekk il-lower bound tal-intervall ta' kunfidenza two-sided 98.3 % għad-differenza fir-rati ta' rispons shiħ ta' dozi orali ta' palonosetron, meta wiehed inaqqas il-formulazzjoni approvata biex tingħata ġol-vini, kienet akbar minn -15 %. Il-margni tan-non-inferjorità kien ta' 15 %.

Kif muri f'Tabella 1, kapsuli orali ta' Aloxi 500 mikrogramma, urew non-inferjorità għall-komparatur attiv matul l-intervalli ta' hin ta' 0 sa 24 siegħa u 0 sa 120 siegħa; madankollu, għall-perjodu ta' hin ta' 24 sa 120 siegħa, in-non-inferjorità ma ntwerietx.

Għalkemm l-effikaċja komparattiva ta' palonosetron f'ċikli multipli ma ntwerietx fi provi kliniċi kkontrollati, 217-il pazjent ġew irreġistrati fi studju multiċentriku u open label dwar is-sigurtà, u kienu kkurati b'kapsuli palonosetron ta' 750 mikrogramma għal sa 4 ċikli ta' kimoterapija f'total ta' 654 ċiklu ta' kimoterapija. Madwar 74 % tal-pazjenti rċivew ukoll doża waħda orali jew ġol-vini ta' dexamethasone, 30 minuta qabel il-kimoterapija. Ir-Rispons Shiħ ma kienx evalwat formalment għall-applikazzjoni ta' ċikli ripetuti. Madankollu, b'mod ġenerali, l-effett ta' kontra r-rimettar (antiemetiku) għall-intervall ta' hin bejn 0-24 siegħa, kien simili matul ċikli ripetuti b'mod konsekuttiv, u s-sigurtà totali nżammet matul iċ-ċikli kollha.

Tabella 1: Proporzjon ta' pazjenti^a li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-fażi

	Aloxi Orali 500 mikrogramma (n=160)	Aloxi ġol-Vina 250 mikrogramma (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Rispons Shiħ (L-Ebda Emesi u l-Ebda Mediċina tas-Salvataġġ)				98.3 % CI^b
0–24 siegħa	76.3	70.4	5.9	[-6.5 %, 18.2 %]
24–120 siegħa	62.5	65.4	-2.9	[-16.3 %, 10.5 %]
0–120 siegħa	58.8	59.3	-0.5	[-14.2 %, 13.2 %]
Kontroll Shiħ (Rispons Shiħ u Ma Jkunx Hemm Dardir Hlief Dardir Hafif) valur p^c				
0–24 siegħa	74.4	68.5	5.9	NS
24–120 siegħa	56.3	62.3	-6.0	NS
0–120 siegħa	52.5	56.2	-3.7	NS
L-Ebda Dardir (Skala Likert) valur p^c				
0–24 siegħa	58.8	57.4	1.4	NS
24–120 siegħa	49.4	47.5	1.9	NS
0–120 siegħa	45.6	42.6	3.0	NS

^a Koorti bl-intenzjoni-li-tikkura

^b L-istudju kien maħsub biex juri non-inferjorità. Lower bound ikbar minn -15 % juri non-inferjorità bejn Aloxi orali u l-komparatur Aloxi ġol-vina.

^c Chi-square test. Livelli ta' sinifikat f'alpha 0.0167 (aġġustati għal paraguni multipli).

Fi studji mhux kliniċi, palonosetron wera li għandu l-abbiltà li jimblokka l-kanali tal-ijoni involuti fid-di- u fir-ri-polarizzazzjoni ventrikulari u li jtawwal l-azzjoni potenzjali.

L-effett ta' palonosetron fuq l-intervall tal-QTc kien evalwat fi prova *double blind, randomised*, parallela, bil-placebo u *positive* (moxifloxacin) *controlled* f'irġiel u nisa adulti. L-għan kien li jiġu evalwati l-effetti tal-ECG ta' IV palonosetron mogħti f'dozi waħidhom ta' 0.25, 0.75 jew 2.25 mg f'221 persuna b'saħħithom. L-istudju ma wera l-ebda effett fuq it-tul tal-intervall QT/QTc kif ukoll fuq kwalunkwe intervalli oħrajn tal-ECG f'dozi sa 2.25 mg. Ma ntwera l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb, it-trasmissjoni atriyoventrikulari (AV) u r-ripolarizzazzjoni fil-qalb.

Popolazzjoni pedjatrika

Prevenzjoni ta' Nawsja u Rimettar Ikkagunati minn Kimoterapija (CINV):

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palonosetron mogħti fil-vina f'dożi waħidhom ta' 3 µg/kg u 10 µg/kg ġew investigati fl-ewwel studju kliniku li sar fuq 72 pazjent f'dawn il-gruppi ta' età, >28 jum sa 23 xahar (12-il pazjent), minn sentejn sa 11-il sena (31 pazjent), u minn 12 sa 17-il sena (29 pazjent), li kienu qed jingħataw kimoterapija li kienet emetoġenika hafna jew moderatament emetoġenika. Ma kien hemm l-ebda problemi ta' sigurtà fl-ebda wieħed miż-żewġ livelli ta' doża. Il-fattur varjabbli tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons shih (CR, definit bħala l-ebda episodju emetiku u l-ebda medikazzjoni ta' salvataġġ) matul l-ewwel 24 siegħa mill-bidu tal-kimoterapija. L-effikaċja wara doża ta' 10 µg/kg ta' palonosetron meta mqabbla ma' doża ta' 3 µg/kg ta' palonosetron kienet 54.1% u 37.1% rispettivament.

L-effikaċja ta' Aloxi għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar ikkagunati mill-kimoterapija f'pazjenti pedjatriċi bil-kanċer intweriet fit-tieni prova importanti hafna dwar in-noninferjorità li qabblet infużjoni waħda ġol-vini ta' palonosetron kontra kors i.v. ta' ondansetron. Total ta' 493 pazjenti pedjatriċi, li kellhom minn 64 jum sa 16.9 snin, li kienu qed jirċievu kimoterapija moderatament emetoġenika (69.2%) jew emetoġenika hafna (30.8%), ġew ikkurati b'palonosetron 10 µg/kg (massimu ta' 0.75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimu ta' 1.5 mg) jew ondansetron (3 x 0.15 mg/kg, doża totali massima ta' 32 mg) 30 minuta qabel il-bidu ta' kimoterapija emetoġenika matul Ċiklu 1. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kien rċievu kimoterapija fil-passat (78.5%) fil-gruppi kollha ta' kura. Kimoterapiji emetoġeniċi mogħtija kienu jinkludu doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatin, dactinomycin, carboplatin, u daunorubicin. Kortikosteroidi adjuvanti, li jinkludu dexamethasone, ingħataw ma' kimoterapija f'55% tal-pazjenti. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien Rispons Shih fil-fażi akuta tal-ewwel ċiklu ta' kimoterapija, definit bħala l-ebda rimettar, l-ebda dardir, u l-ebda medikazzjoni ta' salvataġġ fl-ewwel 24 siegħa wara li tibda l-kimoterapija. L-effikaċja kienet ibbażata fuq li tintwera n-noninferjorità ta' palonosetron ġol-vini meta mqabbel ma' ondansetron ġol-vini. Il-kriterji tan-noninferjorità ġew issodisfati jekk il-lower bound tal-intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% għad-differenza fir-rati ta' Rispons Shih ta' palonosetron ġol-vini, meta wieħed inaqqs ondansetron ġol-vini, kienet akbar minn -15%. Fil-gruppi ta' palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg u ta' ondansetron, il-proporzjon ta' pazjenti b'CR_{0-24 siegħa} kien ta' 54.2%, 59.4% u 58.6%. Billi l-intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% (test ta' Mantel-Haenszel aġġustat għall-istratament) tad-differenza f'CR_{0-24 siegħa} bejn palonosetron 20 µg/kg u ondansetron kien ta' [-11.7%, 12.4%], id-doża ta' palonosetron 20 µg/kg uriet noninferjorità għal ondansetron. Filwaqt li dan l-istudju wera li pazjenti pedjatriċi jehtiegu doża oghla ta' palonosetron mill-adulti biex jiġu evitati nawsja u rimettar ikkagunati mill-kimoterapija, il-profil tas-sigurtà hu konsistenti mal-profil stabbilit fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Tagħrif dwar il-farmakokinetika qed jingħata f'sezzjoni 5.2.

Prevenzjoni ta' Nawsja u Rimettar Wara Operazzjoni (PONV):

Twettqu żewġ provi pedjatriċi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palonosetron mogħti ġol-vina f'dożi waħidhom ta' 1 µg/kg u 3 µg/kg ġew ipparagunati l-ewwel studju kliniku li sar fuq 150 pazjent f'dawn il-gruppi ta' età, >28 jum sa 23 xahar (7 pazjenti), minn sentejn sa 11-il sena (96 pazjent), u minn 12 sa 16-il sena (47 pazjent), li kienet saritilhom operazzjoni mhux obbligatorja. Ma kien hemm l-ebda problemi tas-sigurtà fl-ebda wieħed miż-żewġ gruppi ta' kura. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr rimettar matul 0-72 siegħa wara l-operazzjoni kien simili wara l-ghoti ta' 1 µg/kg jew 3 µg/kg ta' palonosetron (88% vs 84%).

It-tieni prova pedjatrika kien studju multiċentriku, double-blind, double-dummy, li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, grupp parallel, b'kontroll attiv, dwar in-noninferjorità ta' dożi waħidhom, li qabbet i.v. palonosetron (1 µg/kg, massimu ta' 0.075 mg) kontra I.V. ondansetron. Total ta' 670 pazjent pedjatriku kirurġiku pparteciċipaw, u kellhom minn 30 jum sa 16.9 snin. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja, Rispons Shih (CR: l-ebda rimettar, l-ebda dardir, u l-ebda medikazzjoni antiemetika ta' salvataġġ) matul l-ewwel 24 siegħa wara l-operazzjoni, inkiseb fi 78.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' palonosetron u 82.7% fil-grupp ta' ondansetron. Minhabba l-marġni ta' noninferjorità speċifikat minn qabel ta' -10%, l-intervall ta' kunfidenza għal noninferjorità statistika Mantel-Haenszel aġġustata għall-istratament għad-differenza fil-punt aħħari primarja, ir-rispons shih (CR), kien ta' [-10.5, 1.7%], u

ghalhekk in-noninferjorità ma ntwerietx. Ma kien hemm l-ebda problemi ġodda dwar is-sigurtà fl-ebda wiehed miż-żewġ gruppi ta' kura.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu fit-tfal.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġħoti mill-ħalq, palonosetron jiġi assorbit tajjeb bil-bijodisponibilità assoluta tiegħu tilhaq 97 %. Wara l-ġħoti ta' dozi waħidhom bl-użu ta' soluzzjoni buffered, il-medja tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' palonosetron (C_{max}) u ż-żona taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-hin ($AUC_{0-\infty}$) kienu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 3.0 sa 80 µg/kg f'pazjenti b'saħħithom.

F'36 raġel u mara b'saħħithom li nġhataw doża waħda orali ta' kapsuli palonosetron 500 mikrogramma, il-konċentrazzjoni massima ta' palonosetron fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 0.81 ± 0.17 ng/ml (medja $\pm$ SD) u l-hin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.1 ± 1.7 sigħat. Fin-nisa, (n=18), il-medja tal-AUC kienet 35 % oghla u l-medja tas- C_{max} kienet 26 % oghla milli fl-irġiel (n=18).

Fi 12-il pazjent bil-kanċer li nġhataw doża waħda orali ta' kapsuli palonosetron 500 mikrogramma, siegħa qabel il-kimoterapija, is- C_{max} kienet ta' 0.93 ± 0.34 ng/ml u t- T_{max} kien ta' 5.1 ± 5.9 sigħat. L-AUC kienet 30 % oghla f'pazjenti bil-kanċer milli f'pazjenti b'saħħithom.

Ikla b'ammont għoli ta' xaham ma affettwatx is- C_{max} u l-AUC ta' palonosetron orali. Għalhekk, il-kapsuli Aloxi jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojgħ.

Distribuzzjoni

Palonosetron, fid-doża rrakkomandata, hu ddistribwit fil-wisa' fil-ġisem b'volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 6.9 sa 7.9 l/kg. Madwar 62 % ta' palonosetron jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Palonosetron jitneħħa permezz ta' żewġ rotot, madwar 40 % jitneħħa mill-kliewi u madwar 50 % ikun metabolizzat biex jifforma żewġ metaboliti primarji, li għandhom inqas minn 1 % ta' l-attività ta' l-antagonist tar-riċettur 5HT₃ ta' palonosetron. Studji dwar il-metaboliżmu *in vitro* urew li CYP2D6 u, fi grad inqas, l-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2, jiehdu parti fil-metaboliżmu ta' palonosetron. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi kliniċi mhumix differenti b'mod sinifikanti bejn *metabolisers* batuti u estensivi tas-sottostrati ta' CYP2D6. Palonosetron ma jinibixxix jew jikkaġuna isoenzimi taċ-ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Wara l-ġħoti ta' doża waħda orali ta' 750 mikrogramma ta' [¹⁴C]-palonosetron lil sitt individwi b'saħħithom, 85 % sa 93 % tar-radjuattività totali tneħħiet fl-awrina, u 5 % sa 8 % tneħħiet fl-ippurgar. L-ammont mhux mibdul ta' palonosetron li tneħħa fl-awrina jirrappreżenta madwar 40 % tad-doża mogħtija. F'pazjenti b'saħħithom li jingħataw kapsuli ta' palonosetron 500 mikrogramma, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' palonosetron kienet ta' 37 ± 12 -il siegħa (medja $\pm$ SD), u f'pazjenti bil-kanċer, $t_{1/2}$ kienet ta' 48 ± 19 -il siegħa. Wara doża waħda ta' madwar 0.75 mg ta' palonosetron ġol-vini, it-tneħħija totali mill-ġisem ta' palonosetron f'pazjenti b'saħħithom kienet ta' 160 ± 35 ml/siegħa/kg (medja $\pm$ SD) u t-tneħħija mill-kliewi kienet 66.5 ± 18.2 ml/siegħa/kg.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

L-età ma taffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Sess

Is-sess tal-persuna ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ minhabba s-sess tal-persuna.

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta farmakokinetika dwar doži i.v. wahidhom ta' Aloxi nkisbet minn sottosett ta' pazjenti pedjatriċi bil-kanċer (n=280) li rċievew 10 µg/kg jew 20 µg/kg. Meta d-doża żdiedet minn 10 µg/kg għal 20 µg/kg, giet osservata zieda proporzjonali għad-doża fil-medja tal-AUC. Wara l-infużjoni ġol-vini ta' doża wahda ta' Aloxi 20 µg/kg, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_T) irrappurtati fit-tmien tal-infużjoni ta' 15-il minuta kienu varjabbli ħafna fil-gruppi kollha ta' età, u kellhom tendenza li jkunu iktar baxxi f'pazjenti ta' < 6 snin milli f'pazjenti pedjatriċi li kellhom aktar żmien. Il-medjan tal-half-life kien ta' 29.5 sigħat fil-gruppi ta' età globali u varja minn madwar 20 sa 30 siegħa fil-gruppi kollha ta' età l-wara l-ghoti ta' 20 µg/kg.

It-tneħħija totali mill-ġisem (L/h/kg) f'pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena kienet simili għal dik f'adulti b'saħħithom. Ma kien hemm l-ebda differenzi apparenti fil-volum tad-distribuzzjoni meta espress bħala L/kg.

Tabella 2. Parametri Farmakokinetiċi f'Pazjenti Pedjatriċi bil-Kanċer wara infużjoni ġol-vini ta' Aloxi f'doża ta' 20 µg fuq perjodu ta' 15-il minuta u f'Pazjenti Adulti bil-Kanċer li jirċievu doži ta' 3 u 10 µg/kg ta' palonosetron permezz ta' bolus ġol-vini.

	Pazjenti Pedjatriċi bil-Kanċer ^a				Pazjenti Adulti bil-Kanċer ^b	
	<sentejn	sentejn sa <6 snin	6 sa <12-il sena	12 sa <17-il sena	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} , sigħat	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
Tneħħija ^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)
Volum ta' distribuzzjoni ^{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 Parametri PK espressi bħala Medja Geometrika (CV) ħlief għal T_{1/2} li hu medjan.

^b Parametri PK espressi bħala Medja Aritmetika (SD)

^c Tneħħija u Volum ta' distribuzzjoni f'pazjenti pedjatriċi ġew ikkalkulati aġġustati għall-piż miż-żewġ gruppi tad-doża ta' 10 µg /kg u 20 µg /kg kombinati. Fl-adulti, livelli differenti ta' doża huma indikati fl-isem tal-kolonna.

^d Vss hu rrapportat għal pazjenti pedjatriċi bil-kanċer, filwaqt li Vz hu rrapportat għal pazjenti adulti bil-kanċer.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi li jkun minn ħafif sa moderat ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' palonosetron. Indeboliment sever tal-kliewi jnaqqas it-tneħħija mill-kliewi, madankollu it-tneħħija totali mill-ġisem f'dawn il-pazjenti hi simili għal dik f'pazjenti b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. L-ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti li qegħdin fuq l-emodjalizi mhi disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied ma jaffettwax b'mod sinifikanti t-tnehhija totali ta' palonosetron mill-ġisem meta mqabbla ma' dik ta' persuni b'saħħithom. Waqt li l-*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali u l-medja ta' l-espożizzjoni sistemika ta' palonosetron jiżdiedu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied, dan ma jiġġustifikax tnaqqis fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji li mhumix kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Studji mhux kliniċi jindikaw li palonosetron, f'konċentrazzjonijiet qawwija ħafna biss, jista' jimblokka l-kanali ta' l-ijoni involuti fid-de- u fir-re-polarizzazzjoni ventrikulari u jtaqlu kemm iddum l-azzjoni potenzjali.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, hlaq jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm informazzjoni disponibbli limitata mill-istudji fuq l-annimali dwar jekk palonosetron jgħaddix mill-plaċenta (ara sezzjoni 4.6).

Palonosetron mhuwiex mutageniku. Dożi qawwija ta' palonosetron (kull doża ekwivalenti għal mill-inqas 15-il darba dik li tintuża fil-bnedmin) mogħtija kuljum għal sentejn, ikkawżat rata miżjuda ta' tumuri tal-fwied, neoplażmi endokrinali (fit-tirojde, pitwitarji, fil-frixa, fil-medulla adrenalni) u tumuri tal-ġilda fil-firien iżda mhux fil-ġrieden.

Il-mekkaniżmi bażiċi mhumix mifhuma kompletament, iżda minhabba d-dożi qawwija li jintużaw u minhabba li Aloxi hu intenzjonat għal applikazzjoni wahda fil-bnedmin, dawn is-sejbiet mhumix ikkunsidrati li huma rilevanti għall-użu kliniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula:

Glycerol Monocaprylocaproate (tip I)
Polyglycerol oleate
Glycerol
Ilma ppurifikat
Butylhydroxyanisole

Qoxra tal-kapsula:

Gelatin
Sorbitol
Glycerol
Titanium dioxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-polyamide/aluminju/PVC li fiha kapsula waħda jew ħames kapsuli rotob.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Marzu, 2005
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Marzu, 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Aloxi soluzzjoni għall-injezzjoni: Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Aloxi kapsuli rotob: Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistghu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aloxi 250 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni
Palonosetron (bħala hydrochloride)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni fih 50 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).
Kull kunjett ta' 5 ml ta' soluzzjoni fih 250 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, disodium edetate, sodium citrate, citric acid monohydrate, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide u hydrochloric acid.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett 1 x 5 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu għal gol-vini
Jintuża darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/306/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
--

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Aloxi 250 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni
Palonosetron
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 ml

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aloxi 500 mikrogramma kapsuli rotob
Palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 500 mikrogramma ta' palonosetron. (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll is-sorbitol. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula wahda ratba.
5 kapsuli rotob.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DENTENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aloxi 500 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aloxi 500 mikrogramma kapsuli rotob
Palonosetron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Helsinn

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Aloxi 250 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni Palonosetron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aloxi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Aloxi
3. Kif tinghata Aloxi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aloxi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aloxi u għalxiex jintuża

Aloxi fih is-sustanza attiva palonosetron. Dan jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha 'antagonisti (5HT₃) ta' serotonin'.

Aloxi jintuża fl-adulti, adolexxenti u tfal li jkollhom aktar minn xahar, biex tgħinek biex ma thossokx imdardar jew tirremetti (dardir u rimettar) meta tkun qed tirċievi trattamenti kontra l-kanċer imsejha kimoterapija.

Dan jahdem billi jimblokka l-azzjoni tal-kimika msejha serotonin, li tista' tikkawża dardir jew rimettar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Aloxi

Tihux Aloxi jekk:

- Jekk inti allergiku għal palonosetron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- M'intix se tinghata Aloxi jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermiera tiegħek qabel tinghata Aloxi jekk:

- għandek imblokk fl-imsaren jew kellek storja medika ta' stitikezza ripetuta.
 - kellek problemi tal-qalb jew jekk hemm problemi tal-qalb fil-familja tiegħek, bħal tibdil fir-rata tat-taħbit tal-qalb ('QT itwal milli suppost').
 - għandek żbilanċ ta' ċerti minerali fid-demm li ma giex ikkurat - bħal potassium u magnesium.
- Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Aloxi.

Mediċini ohra u Aloxi

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċċ dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi mediċina ohra. B'mod partikulari, għidilhom jekk qed tiehu l-mediċini li ġejjin:

Mediċini għad-depressjoni jew ansjetà

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe mediċini għad-depressjoni jew ansjetà, li jinkludu:

- mediċini msejha SSRIs ('*selective serotonin reuptake inhibitors*' - inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin) – bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
- mediċini msejha SNRIs ('*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*' - inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' noradrenaline ta' serotonin) bħal venlafaxine, duloxetine (jistgħu jwasslu għall-iżvilupp tas-sindrome ta' serotonin u għandhom jintużaw b'kawtela).

Mediċini li jistgħu jaffettwaw it-taħbit tal-qalb

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk li qed tiehu kwalunkwe mediċini li jaffettwaw it-taħbit tal-qalb tiegħek – dan hu għaliex dawn jistgħu jikkawżaw problema fit-taħbit tal-qalb meta jittiehdu ma' Aloxi. Dan jinkludi:

- mediċini għal problemi tal-qalb bħal amiodarone, nicardipine, quinidine
 - mediċini għall-infezzjonijiet bħal moxifloxacin, erythromycin
 - mediċini għal problemi serji ta' saħħa mentali bħal haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine
 - mediċina għal meta jhossok imdardar jew tirremetti (dardir u rimettar) imsejha domperidone.
- Jekk xi wiehied hawn fuq japplika għalik (jew m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu Aloxi – dan hu għax dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw problema fit-taħbit tal-qalb meta jittiehdu ma' Aloxi.

Tqala

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, it-tabib tiegħek mhux ser jagħtik Aloxi hlief jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar. Dan hu għaliex ma nafux jekk Aloxi jistax jagħmel ħsara lit-tarbija.

Staqsijet lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tingħata din il-mediċina jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Aloxi jgħodd fil-halib tas-sider.

Staqsijet lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel tingħata din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok sturdut jew għajjen wara li tingħata din il-mediċina. Jekk dan jiġri, issuqx u thaddimx kwalunkwe għodda jew magni.

Aloxi fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif tingħata Aloxi

Aloxi normalment jingħata minn tabib jew infermier.

- Inti se tingħata l-mediċina madwar 30 minuta qabel il-bidu tal-kimoterapija.

Adulti

- Id-doża rrakkomandata ta' Aloxi hija ta' 250 mikrogramma.

- Tingħata bħala injezzjoni ġo vina.

Tfal u Adolexxenti (li jkollhom minn xahar sa 17-il sena)

- It-tabib se jikkalkula d-doża korretta, skont il-piż tal-ġisem
- Id-doża massima hu ta' 1500 mikrogramma.
- Aloxi se jingħata bħala infużjoni bil-mod ġol-vina.

Mhux rakkomandat li tingħata Aloxi fil-jiem wara l-kimoterapija ħlief jekk tkun tkun se tirċievi ċiklu ieħor ta' kimoterapija.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina:

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- reazzjonijiet allergika - is-sinjali jistgħu jinkludu nefha tax-xufftejn, tal-wiċċ, tal-ilsien jew tal-gerżuma, ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs jew ihossok hażin, raxx bil-ħakk u bl-infafet (urtikarja). Dan hu rari ħafna: jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji

Adulti

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- uġiġħ ta' ras, thossok sturdut,
- stitikezza, dijarea.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- tibdil fil-kulur tal-vina u l-vini jikbru
- thossok aktar ferħan mis-soltu jew thossok anzjuż/a
- thossok bi nġhas jew problemi biex torqod
- tnaqqis jew telf tal-aptit
- dghjufija, thossok għajjen, deni jew sintomi bħal tal-influwenza.
- tmewwit, ħruq, tingiż jew sensazzjonijiet ta' tnefnim tal-ġilda
- raxx bil-ħakk fil-ġilda
- indeboliment tal-vista jew irritazzjoni tal-ghajnejn
- dardir waqt il-moviment/ivvjaġġar
- tisfir fil-widnejn
- sulluzzu, ikollok il-gass, ħalq xott jew indigestjoni,
- uġiġħ ta' zaqq (tal-istonku)
- diffikultà meta tagħmel l-awrina
- uġiġħ fil-gogi

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Effetti sekondarji mhux komuni murija fit-testijiet: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa
- tahbit mhux normali tal-qalb jew nuqqas ta' influż ta' demm fil-qalb
- ikun hemm livelli għolja jew baxxi b' mod anormali ta' potassium fid-demmm
- livelli għolja ta' zokkor fid-demmm jew zokkor fl-awrina
- livelli baxxi ta' calcium fid-demmm
- livelli għolja tal-bilirubina fid-demmm, li għandha kulur safrani
- livelli għolja ta' ċerti enzimi tal-fwied
- anormalitajiet tal-elettrokardjogramm (titwil tal-QT)

Rari hafna: jistghu jaffettwaw sa persuna minn kull 10,000

Hruq, ugiġh jew ħmura fis-sit tal-injezzjoni

Tfal u zghazagh

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- ugiġh ta' ras.

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- sturdament
- movimenti għal għarrieda tal-ġisem
- tahbit mhux normali tal-qalb
- sogħla jew qtugħ ta' nifs
- tinfaṛaġ
- raxx tal-ġilda bil-hakk jew urtikarja
- deni
- ugiġh fis-sit tal-infuzzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aloxi

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kaxxa tal-kartun wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Jintuża darba biss; kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aloxi

- Is-sustanza attiva hi palonosetron (bħala hydrochloride). Kull ml ta' soluzzjoni fih 50 mikrogramma ta' palonosetron. Kull kunjett ta' 5 ml ta' soluzzjoni fih 250 mikrogramma ta' palonosetron.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, disodium edetate, sodium citrate, citric acid monohydrate, u ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide u hydrochloric acid.

Kif jidher Aloxi u l-kontenut tal-pakkett

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Aloxi hi ċara u bla kulur u hi fornuta f'pakkett ta' kunjett tal-ħgieġ tat-Tip I b'tapp tal-lastku siliconised tal-chlorobutyl u għatu tal-aluminju. li jkun fih 5 ml tas-soluzzjoni. Kull kunjett fih doża waħda.

Disponibbli f'pakketti ta' kunjett wiehed li jkun fih 5 ml ta' soluzzjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Aloxi 500 mikrogramma kapsuli rotob Palonosetron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effettsekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Aloxi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Aloxi
3. Kif għandek tuża Aloxi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aloxi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Aloxi u għalxiex jintuża

Aloxi fih is-sustanza attiva palonosetron. Dan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha 'antagonisti (5HT₃) ta' serotonin'.

Aloxi jintuża fl-adulti biex tgħinek biex ma thossokx imdardar jew tirremetti (dardir u rimettar) meta tkun qed tircievi trattamenti kontra l-kanċer imsejha kimoterapija.

Dan jahdem billi jimblokka l-azzjoni tal-kimika msejha serotonin, li tista' tikkawża dardir jew rimettar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Aloxi

Tihux Aloxi jekk:

- Jekk inti allergiku għal palonosetron, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Tihux Aloxi jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Aloxi jekk:

- għandek imblokk fl-imsaren jew kellek storja medika ta' stitikezza ripetuta.
- kellek problemi tal-qalb jew jekk hemm problemi tal-qalb fil-familja tiegħek, bħal tibdil fir-rata tat-taħbit tal-qalb ('QT itwal milli suppost').
- għandek żbilanċ ta' ċerti minerali fid-demmi li ma giex ikkurat - bħal potassium u magnesium.

Tfal

Tagħtix din il-medicina lit-tfal.

Mediċini ohra u Aloxi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. B'mod partikulari, għidilhom jekk qed tiehu l-mediċini li ġejjin:

Mediċini għad-depressjoni jew ansjetà

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe mediċini għad-depressjoni jew ansjetà, li jinkludu:

- mediċini msejha SSRIs ('*selective serotonin reuptake inhibitors*' - inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin) bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
- mediċini msejha SNRIs ('*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*' - inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' noradrenaline ta' serotonin) bħal venlafaxine, duloxetine (jistgħu jwasslu għall-iżvilupp tas-sindrome ta' serotonin u għandhom jintużaw b'kawtela).

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Aloxi.

Mediċini li jistgħu jaffettwaw it-taħbit tal-qalb

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk li qed tiehu kwalunkwe mediċini li jaffettwaw it-taħbit tal-qalb tiegħek – dan hu għaliex dawn jistgħu jikkawżaw problemi fit-taħbit tal-qalb meta jittiehdu ma' Aloxi. Dan jinkludi:

- mediċini għal problemi tal-qalb bħal amiodarone, nicardipine, quinidine
- mediċini għall-infezzjonijiet bħal moxifloxacin, erythromycin
- mediċini għal problemi serji ta' saħħa mentali bħal haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine
- mediċina għal meta jhossok imdardar jew tirremetti (dardir u rimettar) imsejha domperidone.

Jekk xi wiehied hawn fuq japplika għalik (jew m'intix ċert), kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Aloxi – dan hu għax dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw problemi fit-taħbit tal-qalb meta jittiehdu ma' Aloxi.

Tqala

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, it-tabib tiegħek mhux ser juża Aloxi hlief jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar. Dan hu għaliex ma nafux jekk Aloxi jistax jagħmel ħsara lit-tarbija.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tuża din il-mediċina jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Aloxi jgħorġ fil-ħalib tas-sider.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tuża din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok sturdut jew għajjen wara li tiehu din il-mediċina. Jekk dan jiġri, issuqx u thaddimx kwalunkwe għodda jew magni.

Aloxi fih sorbitol u jista' jkun fih traċċi ta' sojja

Din il-mediċina fiha 7 mg ta' sorbitol (tip ta' zokkor) f'kull kapsula. Jekk it-tabib tiegħek qallew li għandek intolleranza għal ċertu tip ta' zokkor, kellew lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina jista' jkun fiha traċċa ta' lecithin li jiġi mis-sojja. Jekk inti allergiku/a għal karawett jew sojja, tihux din il-mediċina. Ara lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe sinjali ta' reazzjoni allergika. Is-sinjali jistgħu jinkludu li l-ġilda tintefah (horriqija), raxx, ħakk, ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra', nefha tax-xufftejn, tal-wiċċ, tal-ilsien jew tal-gerżuma, u tista' wkoll tinżel il-pessjoni.

3. Kif ghandek tuża Aloxi

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rrakkomandata hija ta' kapsula waħda (500 mikrogramma).
- Normalment inti ser tiehu l-kapsula madwar 60 minuta qabel il-bidu tal-kimoterapija tiegħek.
- Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Mhux rakkomandat li tingħata Aloxi fil-jiem wara l-kimoterapija hlief jekk tkun tkun se tircievi ciklu iehor ta' kimoterapija.

Jekk tiehu Aloxi aktar milli suppost

Jekk tahseb li hadt iżjed Aloxi milli suppost, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Aloxi

Mhux mistenni li ser tinsa tiehu din il-medicina. Madankollu, jekk tahseb li nsejt tiehu d-doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Jekk tieqaf tiehu Aloxi

Tiqafx tiehu din il-medicina minghajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeċiedi li ma tihux Aloxi (jew medicini ohra simili), hu probabbli li l-kimoterapija ser tikkawża li thossok ma tiflahx jew li tirremetti (dardir jew rimettar).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li għejjin jistghu jsehhu b'din il-medicina:

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li għejjin:

- reazzjonijiet allergika - is-sinjali jistghu jinkludu nefha tax-xufftejn, tal-wieċ, tal-ilsien jew tal-gerżuma, ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs jew ihossok hażin, raxx bil-hakk u bl-infafet (urtikarja). Dan hu rari ħafna: jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- ugiġh ta' ras.

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- problemi biex torqod
- qtugħ ta' nifs
- nefha fl-ghajnejn
- impulsi elettrici anormali fil-qalb
- stitikezza

- dardir
- livelli għolja tal-pigment bilirubin fid-demm (jista' jindika problemi tal-fwied)
- uġiġh fil-muskoli.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Aloxi

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kaxxa tal-kartun wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Aloxi

- Is-sustanza attiva hi palonosetron. Kull kapsula fiha 500 mikrogramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-ohra huma glycerol monocaprylocaproate (tip I), polyglycerol oleate, glycerol, ilma ppurifikat, butylhydroxyanisole, gelatin, sorbitol, titanium dioxide.

Kif jidher Aloxi u l-kontenut tal-pakkett

Aloxi 500 mikrogramma kapsuli rotob [li ma fihom xejn fuqhom](#), ta' kulur kannella ċar, opaki, tondi sa ovali, mimlija b'soluzzjoni ċara tagħti fl-isfar. Huma fornuti f'folji tal-polyamide/aluminju/PVC li jkun fihom kapsula waħda jew hames kapsuli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.,
Damastown,
Mulhuddart,
Dublin 15,
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.