

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi 250 micrograme soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aloxi este indicat la adulți pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene
- prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene

Aloxi este indicat la copii și adolescenți începând de la vârsta de o lună, pentru:

- prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături, asociate chimioterapiei anticanceroase înalt emetogene și prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene.

4.2 Doze și mod de administrare

Aloxi trebuie utilizat numai înainte de administrarea chimioterapiei. Acest medicament trebuie administrat de către personal medical sub supraveghere medicală adecvată.

Doze

Adulți

Se administrează 250 micrograme de palonosetron în bolus unic intravenos cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei. Aloxi trebuie injectat în decurs de 30 secunde.

Eficacitatea Aloxi în prevenirea simptomelor de greață și vărsături induse de chimioterapia anticanceroasă înalt emetogenă poate fi amplificată prin asocierea unui corticosteroid, administrat înainte de chimioterapie.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)

Palonosetron 20 micrograme/kg (doza totală maximă nu trebuie să depășească 1500 micrograme) administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, timp de 15 minute, cu aproximativ 30 minute înainte de începerea chimioterapiei.

Siguranța și eficacitatea Aloxi la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Datele provenite din utilizarea Aloxi în prevenirea grețurilor și vărsăturilor la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date despre pacienți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece palonosetronul poate prelungi durata tranzitului intestinal la nivelul intestinului gros, pacienții cu antecedente de constipație sau cu semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrarea medicamentului. În asociere cu administrarea dozei de 750 micrograme de palonosetron s-au raportat două cazuri de constipație cu formare de fecalom, care au necesitat spitalizare.

Pentru toate dozele testate, palonosetronul nu a indus prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTc. S-a efectuat un studiu specific, complet, privind QT/QTc, la voluntari sănătoși, pentru obținerea unor date finale care să demonstreze efectul palonosetronului asupra QT/QTc (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, ca și în cazul altor antagoniști ai 5-HT₃, se recomandă utilizarea cu precauție a palonosetronului la pacienți care prezintă sau care sunt predispuși să prezinte prelungirea intervalului QT. Acest grup include pacienți cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere, precum și pacienți care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care provoacă prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice. Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării antagonistului de receptor 5-HT₃.

Au existat raportări privind apariția sindromului serotoninergic în cazul administrării antagoniștilor 5-HT₃ în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente serotoninergice (incluzând inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților în vederea detectării simptomelor asemănătoare sindromului serotoninergic.

Aloxi nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul greții sau vărsăturilor în zilele succesive chimioterapiei, dacă nu se asociază cu administrarea altei chimioterapii.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, deci este practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6 și, în mai mică măsură, de izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul, în concentrații semnificative din punct de vedere clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Medicamente chimioterapice

În studiile preclinice, palonosetronul nu a inhibat activitatea antitumorală a celor cinci medicamente chimioterapice testate (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina și mitomicina C).

Metoclopramida

Într-un studiu clinic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative între palonosetronul administrat intravenos în doză unică și concentrația la starea de echilibru a metoclopramidei administrată pe cale orală, care este un inhibitor al CYP2D6.

Inductori și inhibitori ai CYP2D6

Într-o analiză farmacocinetică populațională s-a demonstrat că nu a existat niciun efect semnificativ asupra clearance-ului palonosetronului atunci când a fost administrat în asociere cu inductori (dexametazonă și rifampicină) și inhibitori (inclusiv amiodaronă, celecoxib, clorpromazină, cimetidină, doxorubicină, fluoxetină, haloperidol, paroxetină, chinidină, ranitidină, ritonavir, sertralină sau terbinafină) ai CYP2D6.

Corticosteroizi

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu corticosteroizi.

Medicamente serotonergice (de exemplu ISRS și IRSN)

Au existat rapoartări privind apariția sindromului serotonergic în urma administrării concomitente a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotonergice (incluzând ISRS și IRSN).

Alte medicamente

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu medicamente analgezice, antiemetice/medicamente pentru combaterea senzației de greață, antispastice și anticolinergice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru palonosetron nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Nu există experiență privind administrarea palonosetronului la om în timpul sarcinii. Prin urmare, palonosetronul nu trebuie utilizat la femei gravide decât dacă medicul consideră că administrarea medicamentului este esențială.

Alăptarea

Deoarece nu există date referitoare la excreția palonosetronului în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul terapiei.

Fertilitatea

Nu există date privind afectarea fertilității de către palonosetron.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece palonosetronul poate produce amețeli, somnolență sau fatigabilitate, pacienții trebuie atenționați despre aceste efecte, în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice la adulți, în care s-a utilizat doza de 250 micrograme (la un număr total de 633 de pacienți), reacțiile adverse observate cel mai frecvent, cel puțin posibil asociate administrării de Aloxi, au fost cefaleea (9 %) și constipația (5 %).

În studii clinice s-au observat următoarele reacții adverse (RA) ca fiind posibil sau probabil asociate administrării de Aloxi. Acestea au fost clasificate ca frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Reacții adverse foarte rare ($< 1/10000$) au fost raportate după introducerea medicamentului pe piață.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	RA frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	RA foarte rare ^o ($< 1/10000$)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, anafilaxie, reacții anafilactice / anafilactoidice și șoc
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperpotasemie, tulburări metabolice, hipocalcemie, hipokaliemie, anorexie, hiperglicemie, diminuarea apetitului	
Tulburări psihice		Anxietate, stare euforică	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli	Somnolență, insomnie, parestezii, hipersomnie, neuropatie senzorială periferică	
Tulburări oculare		Iritație oculară, ambliopie	
Tulburări acustice și vestibulare		Rău de mișcare, tinnitus	
Tulburări cardiace		Tahicardie, bradicardie, extrasistole, ischemie miocardică, tahicardie sinusală, aritmie sinusală, extrasistole supraventriculare	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, modificare de culoare a venelor, distensia venelor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughiț	
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Diaree	Dispepsie, durere abdominală, durere în abdomenul superior, xerostomie, flatulență	
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, erupție cutanată pruriginoasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, glicozurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, pirexie, fatigabilitate, senzație de căldură, sindrom pseudogripal	Reacții la nivelul locului de injectare*
Investigații diagnostice		Valori crescute ale transaminazelor serice, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	

° din experiența dobândită după punerea pe piață a medicamentului

* include următoarele: senzație de arsură, îndurație, disconfort și durere

Copii și adolescenți

În studiile clinice la copii și adolescenți privind prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapia moderat sau înalt emetogenă, s-a administrat o doză unică de palonosetron (3, 10 sau 20 mcg/kg) unui număr de 402 pacienți. Următoarele reacții adverse frecvente sau mai puțin frecvente au fost raportate pentru palonosetron, dar niciuna nu a fost raportată la o frecvență > 1%.

Aparate, sisteme și organe	RA frecvente (≥1/100 și <1/10)	RA mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, diskinezie
Tulburări cardiace		Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tulburări de conducere, tahicardie sinusală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee, epistaxis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică, prurit, afecțiuni cutanate, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, durere la locul de injectare, reacție la locul de injectare, durere

Reacțiile adverse au fost evaluate la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat palonosetron timp de până la 4 cicluri de chimioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

În studiile clinice la adulți s-au utilizat doze de până la 6 mg. Grupul la care s-a administrat cea mai mare doză a prezentat o incidență a reacțiilor adverse similară celei observate la alte grupuri și nu s-au

observat efecte dependente de doza administrată. În cazul puțin probabil al producerii unui supradozaj cu Aloxi, acesta trebuie abordat prin măsuri terapeutice de susținere. Cu toate că nu s-au efectuat studii în condiții de dializă, datorită volumului mare de distribuție este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de tratament a supradozajului cu Aloxi.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea senzației de greață, antagoniști ai serotoninei (5HT₃), codul ATC: A04AA05

Palonosetronul este un antagonist selectiv, cu afinitate crescută, al receptorilor 5HT₃.

În două studii randomizate, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 1132 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie moderat emetogenă care a inclus cisplatină ≤ 50 mg/m², carboplatină, ciclofosamidă ≤ 1500 mg/m² și doxorubicină > 25 mg/m², s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg (timp de înjumătățire: 4 ore) sau ale dolasetronului în doză de 100 mg (timp de înjumătățire: 7,3 ore) administrate intravenos în Ziua 1 fără administrare de dexametazonă.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu participarea unui număr total de 667 de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie înalt emetogenă care a inclus cisplatină ≥ 60 mg/m², ciclofosamidă > 1500 mg/m² și dacarbazină, s-au comparat efectele administrării palonosetronului în doze de 250 micrograme și 750 micrograme cu cele ale administrării ondansetronului în doză de 32 mg, administrat intravenos în Ziua 1. S-a administrat profilactic dexametazonă înainte de chimioterapie la 67 % dintre pacienți.

Studiile pivot nu au fost proiectate pentru a evalua eficacitatea palonosetronului în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut tardiv. Activitatea antiemetică s-a observat în intervalele 0-24 ore, 24-120 ore și 0-120 ore. Rezultatele studiilor efectuate în cazul chimioterapiei moderat emetogene și cele ale studiilor efectuate în cazul chimioterapiei înalt emetogene sunt rezumate în tabelele următoare.

Palonosetronul nu a fost inferior față de comparatori în tratamentul fazei acute a emezei, atât în cazul tratamentului moderat emetogen cât și în cazul tratamentului înalt emetogen.

Deși nu s-a demonstrat eficacitatea relativă a palonosetronului în cicluri multiple de administrare, în cadrul studiilor clinice controlate, 875 de pacienți incluși în trei studii de fază 3 au continuat în cadrul unui studiu deschis de siguranță și au fost tratați cu 750 micrograme de palonosetron, timp de până la 9 cicluri suplimentare de chimioterapie. Siguranța generală s-a menținut pe parcursul tuturor ciclurilor de tratament.

Tabelul 1: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de ondansetron

	Aloxi 250 micrograme (n= 189)	Ondansetron 32 miligrame (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ore	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ore	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ore	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ore	63,0	44,9	18,1	0,001
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ore	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ore	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între Aloxi și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 2: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei moderat emetogene, față de dolasetron

	Aloxi 250 micrograme (n= 185)	Dolasetron 100 miligrame (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (Fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ore	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ore	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ore	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ore	41,8	30,9	10,9	0,027
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ore	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ore	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între Aloxi și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

Tabelul 3: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază în cadrul studiului de administrare a chimioterapiei înalt emetogene, față de ondansetron

	Aloxi 250 micrograme (n= 223)	Ondansetron 32 miligrame (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 97,5 %^b
0 – 24 ore	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ore	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ore	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ore	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ore	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între Aloxi și comparator.

^c Testul chi-pătrat. Nivel de semnificație la $\alpha=0,05$.

În studiile clinice CINV, efectele palonosetronului asupra presiunii sanguine, frecvenței cardiace și parametrilor ECG, incluzând QTc, au fost comparabile cu cele ale ondansetronului și dolasetronului. În studiile non-clinice, palonosetronul prezintă capacitatea de a bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și de a prelungi durata potențialului de acțiune. Efectul palonosetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, paralel, controlat cu placebo și pozitiv (moxifloxacină), la pacienți adulți, bărbați și femei. Obiectivul a constat în evaluarea efectelor ECG în cazul administrării i.v. a palonosetronului, în doze unice de 0,25, 0,75 sau 2,25 mg, la 221 subiecți sănătoși. La doze de până la 2,25 mg, studiul nu a demonstrat niciun efect asupra duratei intervalului QT/QTc și nici asupra oricărui alt interval ECG. Nu s-au evidențiat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare (AV) și repolarizării cardiace.

Copii și adolescenți

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV):

Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ au fost investigate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 72 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (12 pacienți), 2 până la 11 ani (31 pacienți) și 12 până la 17 ani (29 pacienți), cărora li se administra chimioterapie puternic sau moderat emetogenă. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță la nicio valoare a dozei. Principala variabilă a eficacității a constituit-o proporția de pacienți cu răspuns complet (RC, definit ca absența episoadelor emetice și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 de ore după începerea administrării chimioterapiei. Eficacitatea după administrarea dozei de palonosetron 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, comparativ cu doza de palonosetron de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a fost de 54,1%, respectiv 37,1%.

Eficacitatea Aloxi pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie la copiii și adolescenții cu cancer a fost demonstrată în cadrul unui al doilea studiu pivot de non-inferioritate, în care efectele administrării unei perfuzii intravenoase unice cu palonosetron au fost comparate cu cele ale unei scheme terapeutice cu ondansetron i.v. La un număr total de 493 copii și adolescenți cu vârsta

cuprinsă între 64 zile și 16,9 ani, cărora li se administra chimioterapie moderat (69,2%) sau înalt emetogenă (30,8%), li s-a administrat tratament cu palonosetron 10 µg/kg (maxim 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (maxim 1,5 mg) sau ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, doză totală maximă de 32 mg) cu 30 minute înainte de începerea chimioterapiei emetogene, în cadrul Ciclului 1. Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament (78,5%) nu fusese tratată anterior prin chimioterapie. Chimioterapia emetogenă administrată a inclus doxorubicină, ciclofosfamidă (<1500 mg/m²), ifosfamidă, cisplatină, dactinomycină, carboplatină și daunorubicină. La 55% dintre pacienți, s-au administrat corticosteroizi adjuvanți, inclusiv dexametazonă, în asocieri cu chimioterapia. Criteriul final principal privind eficacitatea a fost răspunsul complet în faza acută a primului ciclu de chimioterapie, definit prin absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență în primele 24 ore de la începerea chimioterapiei. Eficacitatea a fost bazată pe demonstrarea non-inferiorității palonosetronului administrat intravenos, comparativ cu ondansetronul administrat intravenos. Criteriile de non-inferioritate au fost întrunite dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 97,5% pentru diferența în ratele de răspuns complet între doza de palonosetron administrat intravenos și doza de ondansetron administrat intravenos a fost mai mare de -15%. În grupele de pacienți la care s-a administrat palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg și ondansetron, proporția de pacienți cu RC_{0-24 ore} a fost de 54,2%, 59,4% și 58,6%. Având în vedere faptul că intervalul de încredere de 97,5% (testul Mantel-Haenszel de ajustare stratificată) privind diferența în RC_{0-24h} între palonosetron 20 µg/kg și ondansetron a fost de [-11,7%, 12,4%], doza de palonosetron 20 µg/kg a demonstrat non-inferioritatea față de ondansetron. Deși acest studiu a demonstrat că la copii și adolescenți este necesară o doză de palonosetron mai mare decât cea de la adulți pentru a preveni grețurile și vărsăturile induse de chimioterapie, profilul de siguranță este compatibil cu profilul stabilit la adulți (vezi pct. 4.8). Informațiile farmacocinetice sunt oferite la pct. 5.2.

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (PONV):

S-au efectuat două studii la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 1 µg/kg și 3 µg/kg au fost comparate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 150 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (7 pacienți), 2 până la 11 ani (96 pacienți) și 12 până la 16 ani (47 pacienți), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale electiv. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță în niciun grup de tratament. Proporția pacienților care nu au prezentat emeză în termen de 0-72 de ore postoperator a fost similară după administrarea palonosetron în doză de 1 µg/kg sau 3 µg/kg (88% comparativ cu 84%).

Al doilea studiu efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de non-inferioritate multicentric, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, randomizat, cu grupuri paralele, cu control activ, cu doză unică, care a comparat palonosetronul administrat i.v. (1 µg/kg, max. 0,075 mg) față de ondansetronul administrat i.v. La acest studiu a participat un număr total de 670 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 30 zile și 16,9 ani, cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală. Criteriul final principal privind eficacitatea, răspunsul complet (RC: absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 ore după intervenția chirurgicală a fost întrunit la 78,2% dintre pacienții din grupul cu palonosetron și la 82,7% dintre pacienții din grupul cu ondansetron. Având în vedere limita de non-inferioritate de -10% specificată în prealabil, intervalul de încredere privind non-inferioritatea statistică pe baza testului Mantel-Haenszel de ajustare stratificată pentru diferența în ceea ce privește criteriul final principal, răspunsul complet (RC), a fost de [-10,5, 1,7%]; prin urmare, non-inferioritatea nu a fost demonstrată. Nu s-au evidențiat preocupări noi privind siguranța în niciunul dintre grupurile de tratament.

Vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, reducerea inițială a concentrațiilor plasmatică este urmată de o eliminare lentă din organism, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal de aproximativ 40 de ore. Valoarea medie a concentrației plasmatică maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC_{0-∞}) sunt proporționale, în general, cu

dozele din intervalul cuprins între 0,3-90 µg/kg, administrate la voluntari sănătoşi şi pacienţi cu cancer.

În urma administrării intravenoase a palonosetronului în doză de 0,25 mg la fiecare două zile, pentru 3 doze, la 11 pacienţi cu cancer testicular, creşterea medie (\pm DS) a concentraţiei plasmatice din ziua 1 în ziua 5 a fost de 42 ± 34 %. După administrarea intravenoasă a palonosetronului în doză de 0,25 mg o dată pe zi, timp de 3 zile, la 12 subiecţi sănătoşi, creşterea medie (\pm DS) a concentraţiei plasmatice a palonosetronului din ziua 1 în ziua 3 a fost de 110 ± 45 %.

Simulările farmacocinetice indică faptul că expunerea totală ($ASC_{0-\infty}$) în cazul unei doze de 0,25 mg palonosetron administrat pe cale intravenoasă, o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive, a fost similară celei obţinute în cazul unei doze intravenoase unice de 0,75 mg; cu toate acestea, C_{max} a fost mai mare în cazul dozei unice de 0,75 mg.

Distribuţie

Palonosetronul, administrat în doza recomandată, este larg distribuit în organism, având un volum de distribuţie de aproximativ 6,9 – 7,9 l/kg. Palonosetronul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 62 %.

Metabolizare

Palonosetronul este eliminat pe două căi, aproximativ 40 % este eliminat pe cale renală iar aproximativ 50 % este metabolizat, rezultând doi metaboliţi principali, care posedă mai puţin de 1 % din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorilor 5HT₃. Studiile *in vitro* ale metabolizării au evidenţiat că izoenzimele CYP2D6 şi, în mai mică măsură, CYP3A4 şi CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii clinici farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între cei care metabolizează slab sau intens substraturile CYP2D6. Palonosetronul, în concentraţii semnificative clinic, nu inhibă şi nu induce izoenzimele citocromului P450.

Eliminare

După administrarea unei doze unice intravenoase de 10 micrograme/kg [¹⁴C]-palonosetron, aproximativ 80 % din doza administrată s-a regăsit în decurs de 144 de ore în urină, palonosetronul, ca substanţă activă nemodificată, reprezentând aproximativ 40 % din doza administrată. După administrarea intravenoasă a unui bolus unic la voluntari sănătoşi, clearance-ul total al palonosetronului a fost de 173 ± 73 ml/min, iar clearance-ul renal a fost de 53 ± 29 ml/min. Clearance-ul total scăzut şi volumul mare de distribuţie determină un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare, terminal, de aproximativ 40 de ore. La zece la sută dintre pacienţi, valoarea medie a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare, terminal, este mai mare de 100 de ore.

Farmacocinetica în cadrul grupurilor speciale de pacienţi

Vârstnici

Vârsta nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Sex

Sexul nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de sex.

Copii şi adolescenţi

Datele farmacocinetice după administrarea i.v. a unei doze unice de Aloxi au fost obţinute de la un subgrup de pacienţi copii şi adolescenţi cu cancer (n=280), cărora li s-au administrat 10 µg/kg sau 20 µg/kg. Atunci când doza a fost crescută de la 10 µg/kg la 20 µg/kg, s-a observat o creştere a ASC medie, proporţională cu doza. După o perfuzie intravenoasă cu doză unică de Aloxi 20 µg/kg, concentraţiile plasmatice maxime (C_T) raportate la sfârşitul perfuziei cu durata de 15 minute au prezentat o variabilitate crescută la toate grupele de vârstă şi au avut tendinţa de a fi mai scăzute la pacienţii cu vârsta < 6 ani, comparativ cu pacienţii copii şi adolescenţi cu vârstă mai mare. Timpul de

înjumătățire median a fost de 29,5 ore la toate grupele de vârstă și a fost cuprins între 20 și 30 ore la toate grupele de vârstă, după administrarea dozei de 20 μg/kg.

Clearance-ul total al organismului (l/h și kg) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost similar celui de la adulții sănătoși. Nu există diferențe aparente în ceea ce privește volumul de distribuție exprimat în l/kg.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu cancer, după administrarea prin perfuzie intravenoasă de Aloxi în doză de 20 μg/kg în decurs de 15 minute și la pacienții adulți cu cancer cărora li s-au administrat doze de palonosetron de 3 și 10 μg/kg, prin injecție intravenoasă în bolus.

	Pacienți copii și adolescenți cu cancer ^a				Pacienți adulți cu cancer ^b	
	<2 ani	2 și <6 ani	6 și <12 ani	12 și <17 ani	3,0 μg/kg	10 μg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
ASC _{0-∞} , ore 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} , ore	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
Clearance ^c , l/oră/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 de distribuție ^{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 Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția t_{1/2}, care este exprimat prin valori mediane.

^b Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie aritmetică (DS)

^c Clearance-ul și Volumul de distribuție la pacienții copii și adolescenți au fost calculate pentru grupurile cu doze de 10 μg/kg și 20 μg/kg combinat și sunt ajustate în funcție de greutate. La adulți, valorile diferite ale dozelor sunt indicate în titlul coloanei.

^d Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat V_{ss}, în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat V_z.

Insuficiența renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu afectează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Insuficiența renală severă determină diminuarea clearance-ului renal, dar, cu toate acestea, clearance-ul total al acestor pacienți este similar cu cel al voluntarilor sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice despre pacienți hemodializați.

Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică nu afectează în mod semnificativ clearance-ul total al palonosetronului, comparativ cu voluntarii sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal și expunerea sistemică medie ale palonosetronului au valori crescute la pacienții cu insuficiență hepatică severă, acestea nu fac necesară reducerea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile non-clinice au evidențiat că palonosetronul, doar în concentrații foarte mari, poate determina blocarea canalelor ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și prelungeste durata potențialului de acțiune.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 4.6).

Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 30 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om) administrate zilnic, timp de doi ani, au determinat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, neoplaziilor endocrine (tiroidiene, hipofizare, pancreatice, medulosuprarenaliene) și a tumorilor cutanate la șobolan dar nu la șoarece. Mecanismele care stau la baza acestor efecte nu sunt pe deplin înțelese, dar datorită dozelor mari utilizate și deoarece Aloxi este destinat administrării în doze unice la om, aceste descoperiri nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Edetat disodic
Citratur de sodiu
Acid citric monohidrat
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

După deschiderea flaconului, utilizați imediat și aruncați orice cantitate de soluție neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc clorobutic siliconat și capsă din aluminiu.
Disponibil în cutii cu 1 flacon care conține 5 ml de soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/306/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi 500 micrograme capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține palonosetron 500 micrograme (sub formă de clorhidrat).

Excipient(ți):

Fiecare capsulă conține sorbitol 7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Capsule gelatinoase moi, de formă rotundă până la ovală, opace, de culoare bej deschis, netede, umplute cu o soluție limpede, de culoare gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aloxi este indicat la adulți pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene.

4.2 Doze și mod de administrare

Aloxi trebuie utilizat numai înaintea administrării chimioterapiei.

Doze

Adulți

Se administrează oral 500 micrograme de palonosetron cu aproximativ o oră înainte de începerea chimioterapiei.

Populația vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aloxi la copii nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date despre pacienți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Orală.

Aloxi poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece palonosetronul poate prelungi durata tranzitului intestinal la nivelul intestinului gros, pacienții cu antecedente de constipație sau cu semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrarea medicamentului. În asociere cu administrarea dozei de 750 micrograme de palonosetron s-au raportat două cazuri de constipație cu formare de fecalom, care au necesitat spitalizare.

Pentru toate dozele testate, palonosetronul nu a indus prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QT corectat. S-a efectuat un studiu specific, complet, privind QT/QTc, la voluntari sănătoși, pentru obținerea unor date finale care să demonstreze efectul palonosetronului asupra QT/QTc. (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, ca și în cazul altor antagoniști ai 5-HT₃, se recomandă utilizarea cu precauție a palonosetronului la pacienți care prezintă sau care sunt predispuși să prezinte prelungirea intervalului QT. Acest grup include pacienți cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere, precum și pacienți care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente care provoacă prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării antagonistului de receptor 5-HT₃.

Au existat raportări privind apariția sindromului serotoninergic în cazul administrării antagoniștilor 5-HT₃ în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente serotoninergice (incluzând inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților în vederea detectării simptomelor asemănătoare sindromului serotoninergic.

Aloxi nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul greței sau vărsăturilor în zilele succesive chimioterapiei, dacă nu se asociază cu administrarea altei chimioterapii.

Aloxi conține sorbitol. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să folosească acest medicament. Capsulele de Aloxi pot conține de asemenea urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați atent pentru evidențierea semnelor de reacție alergică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6 și, în mai mică măsură, de izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul, în concentrații semnificative din punct de vedere clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Medicamente chimioterapice

În studiile preclinice, palonosetronul nu a inhibat activitatea antitumorală a celor cinci medicamente chimioterapice testate (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina și mitomicina C).

Metoclopramida

Într-un studiu clinic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative între palonosetronul administrat intravenos în doză unică și concentrația la starea de echilibru a metoclopramidei administrată pe cale orală, care este un inhibitor al CYP2D6.

Inductori și inhibitori ai CYP2D6

Într-o analiză farmacocinetică populațională s-a demonstrat că nu a existat niciun efect semnificativ asupra clearance-ului palonosetronului atunci când a fost administrat în asociere cu inductori (dexametazonă și rifampicină) și inhibitori (inclusiv amiodaronă, celecoxib, clorpromazină, cimetidină, doxorubicină, fluoxetină, haloperidol, paroxetină, chinidină, ranitidină, ritonavir, sertralina sau terbinafină) ai CYP2D6.

Corticosteroizi

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu corticosteroizi.

Medicamente serotonergice (de exemplu ISRS și IRSN)

Au existat raportări privind apariția sindromului serotonergic în urma administrării concomitente a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotonergice (incluzând ISRS și IRSN).

Alte medicamente

Palonosetronul s-a administrat în condiții de siguranță cu medicamente analgezice, antiemetice/medicamente pentru combaterea senzației de greață, antispastice și anticolinergice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru palonosetron nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Nu există experiență privind administrarea palonosetronului la om în timpul sarcinii, prin urmare, palonosetronul nu trebuie utilizat la femei gravide decât dacă medicul consideră că administrarea medicamentului este esențială.

Alăptarea

Deoarece nu există date referitoare la excreția palonosetronului în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul terapiei.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul palonosetronului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece palonosetronul poate produce amețeli, somnolență sau fatigabilitate, pacienții trebuie atenționați despre aceste efecte, în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice în care s-a utilizat doza de 500 micrograme (la un număr total de 161 de pacienți), reacția adversă observată cel mai frecvent, cel puțin posibil asociată administrării de Aloxi, a fost cefaleea (3,7 %).

În studii clinice s-au observat următoarele reacții adverse (RA) ca fiind posibil sau probabil asociate administrării de Aloxi. Acestea au fost clasificate ca frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	RA frecvente	RA mai puțin frecvente
Tulburări psihice		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări oculare		Edem ocular
Tulburări cardiace		Bloc atrioventricular de gradul întâi, bloc atrioventricular de gradul al doilea
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee
Tulburări gastro-intestinale		Constipație, greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Investigații diagnostice		Valori crescute ale bilirubinei serice

În perioada după introducerea medicamentului pe piață au apărut cazuri foarte rare ($< 1/10000$) de reacții de hipersensibilitate la soluția injectabilă de palonosetron pentru administrare intravenoasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

În studiile clinice s-au utilizat doze de până la 6 mg. Grupul la care s-a administrat cea mai mare doză a prezentat o incidență a reacțiilor adverse similară celei observate la alte grupuri și nu s-au observat efecte dependente de doza administrată. În cazul puțin probabil al producerii unui supradozaj cu Aloxi, acesta trebuie abordat prin măsuri terapeutice de susținere. Cu toate că nu s-au efectuat studii în condiții de dializă, datorită volumului mare de distribuție este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de tratament a supradozajului cu Aloxi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea senzației de greață, antagoniști ai serotoninei (5HT₃), codul ATC: A04AA05

Palonosetronul este un antagonist selectiv, cu afinitate crescută, al receptorilor 5HT₃.

Într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, s-a administrat chimioterapie citostatică moderat emetogenă la 635 pacienți. O doză unică orală de 250 micrograme, 500 micrograme sau 750 micrograme de palonosetron sub formă de capsule, administrată cu o oră înaintea chimioterapiei moderat emetogene, a fost comparată cu o doză unică de Aloxi 250 micrograme administrată pe cale intravenoasă, cu 30 minute înaintea chimioterapiei. Pacienții au fost randomizați la dexametazonă sau la placebo, pe lângă tratamentul repartizat. Majoritatea

pacienților incluși în studiu erau femeii (73 %), albi (69 %) și nu primiseră anterior chimioterapie (59 %). Activitatea antiemetică s-a observat în intervalele 0-24 ore, 24-120 ore și 0-120 ore. Eficacitatea s-a bazat pe demonstrarea non-inferiorității dozelor orale de palonosetron în comparație cu forma farmaceutică intravenoasă aprobată. Criteriile de non-inferioritate au fost întrunite dacă limita inferioară a intervalului de încredere bilateral, de 98,3 %, pentru diferența dintre incidența răspunsului complet în cazul dozei orale de palonosetron minus forma intravenoasă aprobată, a fost mai mare de -15 %. Limita de non-inferioritate a fost de 15 %.

După cum se arată în tabelul 1, capsulele orale de Aloxi 500 micrograme au demonstrat non-inferioritate față de comparatorul activ în intervalele de la 0 la 24 ore și de la 0 la 120 ore; cu toate acestea nu s-a demonstrat non-inferioritatea pentru perioada de 24 până la 120 ore.

Deși nu s-a demonstrat eficacitatea comparativă a palonosetronului în cicluri multiple de administrare, în cadrul studiilor clinice controlate, 217 pacienți au fost înrolați într-un studiu multicentric deschis de siguranță și au fost tratați cu 750 micrograme de palonosetron sub formă de capsule, timp de până la 4 cicluri suplimentare de chimioterapie, într-un total de 654 cicluri de chimioterapie. La aproximativ 74 % din pacienți s-a administrat, de asemenea, o doză unică de dexametazonă pe cale orală sau intravenoasă, cu 30 minute înaintea chimioterapiei. Răspunsul complet nu a fost evaluat în mod oficial pentru administrarea unor cicluri repetate. Cu toate acestea, efectul antiemetic general pentru intervalul 0 - 24 ore a fost similar pe parcursul ciclurilor repetate consecutive și siguranța generală s-a menținut pe parcursul tuturor ciclurilor de tratament.

Tabelul 1: Procentul pacienților^a care au răspuns în funcție de grupul de tratament și fază

	Aloxi pe cale orală 500 micrograme (n=160)	Aloxi pe cale intravenoasă 250 miligrame (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Răspuns complet (fără emeză și fără medicație cu acțiune rapidă)				IC 98,3 %^b
0 – 24 ore	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 ore	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 ore	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Control complet (răspuns complet și nu mai mult decât greață ușoară)				Valoare p^c
0 – 24 ore	74,4	68,5	5,9	NS
24 – 120 ore	56,3	62,3	-6,0	NS
0 – 120 ore	52,5	56,2	-3,7	NS
Fără greață (Scala Likert)				Valoare p^c
0 – 24 ore	58,8	57,4	1,4	NS
24 – 120 ore	49,4	47,5	1,9	NS
0 – 120 ore	45,6	42,6	3,0	NS

^a Cohortă în intenție de tratament

^b Studiul a fost proiectat pentru a demonstra non-inferioritatea. O limită inferioară mai mare de -15 % demonstrează non-inferioritatea între Aloxi administrat pe cale orală și comparatorul, Aloxi administrat pe cale intravenoasă.

^c Testul chi-pătrat. Nivele de semnificație la $\alpha=0,0167$ (ajustate pentru comparații multiple).

În studiile non-clinice, palonosetronul prezintă capacitatea de a bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și de a prelungi durata potențialului de acțiune. Efectul palonosetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, paralel, controlat cu placebo și pozitiv (moxifloxacină), la pacienți adulți, bărbați și femei. Obiectivul a constat în evaluarea efectelor ECG în cazul administrării i.v. a palonosetronului, în doze unice de 0,25, 0,75 sau 2,25 mg, la 221 subiecți sănătoși. La doze de până la 2,25 mg, studiul nu a demonstrat niciun efect asupra duratei intervalului QT/QTc și nici asupra oricărui alt interval ECG. Nu s-au evidențiat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace, conducerii atrioventriculare (AV) și repolarizării cardiace.

Copii și adolescenți

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV):

Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 3 μg/kg și 10 μg/kg au fost investigate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 72 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (12 pacienți), 2 până la 11 ani (31 pacienți) și 12 până la 17 ani (29 pacienți), cărora li se administra chimioterapie puternic sau moderat emetogenă. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță la nicio valoare a dozei. Principala variabilă a eficacității a constituit-o proporția de pacienți cu răspuns complet (RC, definit ca absența episoadelor emetice și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 de ore după începerea administrării chimioterapiei. Eficacitatea după administrarea dozei de palonosetron 10 μg/kg, comparativ cu doza de palonosetron de 3 μg/kg a fost de 54,1%, respectiv 37,1%.

Eficacitatea Aloxi pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie la copiii și adolescenții cu cancer a fost demonstrată în cadrul unui al doilea studiu pivot de non-inferioritate, în care efectele administrării unei perfuzii intravenoase unice cu palonosetron au fost comparate cu cele ale unei scheme terapeutice cu ondansetron i.v. La un număr total de 493 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 64 zile și 16,9 ani, cărora li se administra chimioterapie moderat (69,2%) sau înalt emetogenă (30,8%), li s-a administrat tratament cu palonosetron 10 μg/kg (maxim 0,75 mg), palonosetron 20 μg/kg (maxim 1,5 mg) sau ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, doză totală maximă de 32 mg) cu 30 minute înainte de începerea chimioterapiei emetogene, în cadrul Ciclului 1. Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament (78,5%) nu fusese tratată anterior prin chimioterapie. Chimioterapia emetogenă administrată a inclus doxorubicină, ciclofosfamidă (<1500 mg/m²), ifosfamidă, cisplatină, dactinomycină, carboplatină și daunorubicină. La 55% dintre pacienți, s-au administrat corticosteroizi adjuvanți, inclusiv dexametazonă, în asociere cu chimioterapia. Criteriul final principal privind eficacitatea a fost răspunsul complet în faza acută a primului ciclu de chimioterapie, definit prin absența vărsăturilor, a senzației de greață și neadministrarea medicației de urgență în primele 24 ore de la începerea chimioterapiei. Eficacitatea a fost bazată pe demonstrarea non-inferiorității palonosetronului administrat intravenos, comparativ cu ondansetronul administrat intravenos. Criteriile de non-inferioritate au fost îndeplinite dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 97,5% pentru diferența în ratele de răspuns complet între doza de palonosetron administrat intravenos și doza de ondansetron administrat intravenos a fost mai mare de -15%. În grupele de pacienți la care s-a administrat palonosetron 10 μg/kg, 20 μg/kg și ondansetron, proporția de pacienți cu RC_{0-24 ore} a fost de 54,2%, 59,4% și 58,6%. Având în vedere faptul că intervalul de încredere de 97,5% (testul Mantel-Haenszel de ajustare stratificată) privind diferența în RC_{0-24h} între palonosetron 20 μg/kg și ondansetron a fost de [-11,7%, 12,4%], doza de palonosetron 20 μg/kg a demonstrat non-inferioritatea față de ondansetron. Deși acest studiu a demonstrat că la copii și adolescenți este necesară o doză de palonosetron mai mare decât cea de la adulți pentru a preveni grețurile și vărsăturile induse de chimioterapie, profilul de siguranță este compatibil cu profilul stabilit la adulți (vezi pct. 4.8). Informațiile farmacocinetice sunt oferite la pct. 5.2.

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (PONV):

S-au efectuat două studii la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea palonosetronului administrat i.v. în doze unice de 1 μg/kg și 3 μg/kg au fost comparate în cadrul primului studiu clinic efectuat la 150 de pacienți din următoarele grupe de vârstă: >28 de zile până la 23 de luni (7 pacienți), 2 până la 11 ani (96 pacienți) și 12 până la 16 ani (47 pacienți), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale electiv. Nu s-au evidențiat probleme de siguranță în niciun grup de tratament. Proporția pacienților care nu au prezentat emeză în termen de 0-72 de ore postoperator a fost similară după administrarea palonosetron în doză de 1 μg/kg sau 3 μg/kg (88% comparativ cu 84%).

Al doilea studiu efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de non-inferioritate multicentric, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, randomizat, cu grupuri paralele, cu control activ, cu doză unică, care a comparat palonosetronul administrat i.v. (1 μg/kg, max. 0,075 mg) față de ondansetronul administrat i.v. La acest studiu a participat un număr total de 670 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 30 zile și 16,9 ani, cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală. Criteriul final principal privind eficacitatea, răspunsul complet (RC: absența vărsăturilor, a senzației de

greață și neadministrarea medicației de urgență) în primele 24 ore după intervenția chirurgicală a fost întrunit la 78,2% dintre pacienții din grupul cu palonosetron și la 82,7% dintre pacienții din grupul cu ondansetron. Având în vedere limita de non-inferioritate de -10% specificată în prealabil, intervalul de încredere privind non-inferioritatea statistică pe baza testului Mantel-Haenszel de ajustare stratificată pentru diferența în ceea ce privește criteriul final principal, răspunsul complet (RC), a fost de [-10,5, 1,7%]; prin urmare, non-inferioritatea nu a fost demonstrată. Nu s-au evidențiat preocupări noi privind siguranța în niciunul dintre grupurile de tratament.

Vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Palonosetronul este bine absorbit după administrarea orală, atingând o biodisponibilitate absolută de 97 %. După administrarea unor doze orale unice cu utilizarea unei soluții tampon, valorile medii ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) au fost proporționale cu dozele din intervalul cuprins între 3,0 - 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, administrate la voluntari sănătoși.

La 36 subiecți sănătoși de ambele sexe, cărora li s-a administrat o doză unică orală de palonosetron sub formă de capsule a 500 micrograme, concentrația plasmatică maximă a palonosetronului (C_{max}) a fost de $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (valoarea medie \pm DS) și timpul până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) a fost de $5,1 \pm 1,7$ ore. La subiecții de sex feminin ($n=18$), valoarea medie a ASC a fost cu 35% mai mare și valoarea medie a C_{max} a fost cu 26 % mai mare decât la subiecții de sex masculin ($n=18$).

La 12 pacienți cu cancer cărora li s-a administrat o doză orală unică de palonosetron sub formă de capsule a 500 micrograme, cu o oră înainte administrării chimioterapiei, C_{max} a fost de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml și T_{max} a fost de $5,1 \pm 5,9$ ore. ASC a fost cu 30 % mai mare la pacienții cu cancer decât la subiecții sănătoși.

Administrarea unei mese cu conținut lipidic crescut nu a afectat C_{max} și ASC în cazul palonosetronului administrat pe cale orală. Prin urmare, capsulele de Aloxi pot fi administrate cu sau fără alimente.

Distribuție

Palonosetronul, administrat în doza recomandată, este larg distribuit în organism, având un volum de distribuție de aproximativ 6,9 – 7,9 l/kg. Palonosetronul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 62 %.

Metabolizare

Palonosetronul este eliminat pe două căi, aproximativ 40 % este eliminat pe cale renală iar aproximativ 50 % este metabolizat, rezultând doi metabolizi principali, care posedă mai puțin de 1 % din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorilor $5HT_3$. Studiile *in vitro* ale metabolizării au evidențiat că izoenzimele CYP2D6 și, în mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii clinici farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între cei care metabolizează slab sau intens substraturile CYP2D6. Palonosetronul, în concentrații semnificative clinic, nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450.

Eliminare

După administrarea unei doze unice orale de 750 micrograme de [^{14}C]-palonosetron la șase subiecți sănătoși, 85 % până la 93 % din radioactivitatea totală a fost excretată în urină și 5 % până la 8 % s-a eliminat prin materii fecale. Cantitatea palonosetronului excretat în urină sub formă nemodificată a reprezentat aproximativ 40 % din doza administrată. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat palonosetron sub formă de capsule a 500 micrograme, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, ($t_{1/2}$) al palonosetronului a fost de 37 ± 12 ore (valoarea medie \pm DS), iar la pacienții cu cancer a fost de 48 ± 19 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de

palonosetron de 0,75 mg la voluntari sănătoși, clearance-ul total al palonosetronului a fost de 160 ± 35 ml/oră și kg (valoarea medie \pm DS), iar clearance-ul renal a fost de $66,5 \pm 18,2$ ml/oră și kg.

Farmacocinetica în cadrul grupurilor speciale de pacienți

Vârstnici

Vârsta nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Sex

Sexul nu afectează farmacocinetica palonosetronului. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice după administrarea i.v. a unei doze unice de Aloxi au fost obținute de la un subgrup de pacienți copii și adolescenți cu cancer (n=280), cărora li s-au administrat 10 μ g/kg sau 20 μ g/kg. Atunci când doza a fost crescută de la 10 μ g/kg la 20 μ g/kg, s-a observat o creștere a ASC medie, proporțională cu doza. După o perfuzie intravenoasă cu doză unică de Aloxi 20 μ g/kg, concentrațiile plasmatice maxime (C_T) raportate la sfârșitul perfuziei cu durata de 15 minute au prezentat o variabilitate crescută la toate grupele de vârstă și au avut tendința de a fi mai scăzute la pacienții cu vârsta < 6 ani, comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu vârstă mai mare. Timpul de înjumătățire median a fost de 29,5 ore la toate grupele de vârstă și a fost cuprins între 20 și 30 ore la toate grupele de vârstă, după administrarea dozei de 20 μ g/kg.

Clearance-ul total al organismului (l/h și kg) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost similar celui de la adulții sănătoși. Nu există diferențe aparente în ceea ce privește volumul de distribuție exprimat în l/kg.

Tabelul 2: Parametrii farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu cancer, după administrarea prin perfuzie intravenoasă de Aloxi în doză de 20 μ g/kg în decurs de 15 minute și la pacienții adulți cu cancer cărora li s-au administrat doze de palonosetron de 3 și 10 μ g/kg, prin injecție intravenoasă în bolus.

	Pacienți copii și adolescenți cu cancer ^a				Pacienți adulți cu cancer ^b	
	<2 ani	2 și <6 ani	6 și <12 ani	12 și <17 ani	3,0 μ g/kg	10 μ g/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
ASC _{0-∞} , ore μ g/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} , ore	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
Clearance ^c , l/oră/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 de distribuție ^{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 Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția t_{1/2}, care este exprimat prin valori mediane.

^b Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie aritmetică (DS)

^c Clearance-ul și Volumul de distribuție la pacienții copii și adolescenți au fost calculate pentru grupurile cu doze de 10 μg/kg și 20 μg/kg combinat și sunt ajustate în funcție de greutate. La adulți, valorile diferite ale dozelor sunt indicate în titlul coloanei.

^d Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat V_{ss}, în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat V_z.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu afectează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Insuficiența renală severă determină diminuarea clearance-ului renal, dar, cu toate acestea, clearance-ul total al acestor pacienți este similar cu cel al voluntarilor sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice despre pacienți hemodializați.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu afectează în mod semnificativ clearance-ul total al palonosetronului, comparativ cu voluntarii sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal și expunerea sistemică medie ale palonosetronului au valori crescute la pacienții cu insuficiență hepatică severă, acestea nu fac necesară reducerea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile non-clinice au evidențiat că palonosetronul, doar în concentrații foarte mari, poate determina blocarea canalelor ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și prelungește durata potențialului de acțiune.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Referitor la traversarea placentei, sunt disponibile doar date limitate obținute în studiile la animale (vezi pct. 4.6).

Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om) administrate zilnic, timp de doi ani, au determinat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, neoplaziilor endocrine (tiroidiene, hipofizare, pancreatice, medulosuprarenaliene) și a tumorilor cutanate la șobolan dar nu la șoarece.

Mecanismele care stau la baza acestor efecte nu sunt pe deplin înțelese, dar datorită dozelor mari utilizate și deoarece Aloxi este destinat administrării în doze unice la om, aceste descoperiri nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Glicerol monocaprilcaproat (tip I)

Poliglicerol oleat

Glicerină

Apă purificată

Butilhidroxianisol

Învelișul capsulei:

Gelatină

Sorbitol

Glicerină

Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din poliamidă/aluminiu/PVC, care conține una sau cinci capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Aloxi soluție injectabilă: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

Aloxi capsule moi: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi 250 micrograme soluție injectabilă
Palonosetron (sub formă de clorhidrat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme (sub formă de clorhidrat).
Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține manitol, edetat disodic, citrat de sodiu, acid citric monohidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon a 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Intravenoasă
Numai pentru utilizare unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/306/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Aloxi 250 micrograme soluție injectabilă
Palonosetron
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi capsule moi 500 micrograme
Palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palonosetron 500 micrograme (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține sorbitol. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 capsulă moale
5 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aloxi 500 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi 500 micrograme capsule moi
Palonosetron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Aloxi 250 micrograme soluție injectabilă Palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aloxi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Aloxi
3. Cum vi se administrează Aloxi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aloxi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aloxi și pentru ce se utilizează

Aloxi conține substanța activă palonosetron. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „antagoniști ai serotoninei (5HT₃)”.

Aloxi este utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste o lună, pentru a ajuta la oprirea senzației sau stării de rău (greață și vărsături) atunci când vi se administrează tratamente împotriva cancerului, numite chimioterapie.

Acesta funcționează prin blocarea acțiunii unei substanțe chimice numită serotonină, care poate provoca senzație de rău sau vărsături.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Aloxi

Nu luați Aloxi:

- dacă sunteți alergic la palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu vi se va administra Aloxi dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Aloxi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți un blocaj intestinal sau ați avut constipație repetată în trecut
- ați avut probleme de inimă sau aveți probleme de inimă în familie, de exemplu modificări ale ritmului inimii („prelungirea intervalului QT”)
- prezentați dezechilibre care nu au fost tratate ale anumitor minerale în sânge, cum sunt potasiul și magneziul.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Aloxi.

Aloxi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți-le dacă luați următoarele medicamente:

Medicamente împotriva depresiei sau anxietății

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați orice medicamente împotriva depresiei sau anxietății, incluzând:

- medicamente numite ISRS („inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei”) – cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, escitalopramul
- medicamente numite IRSN („inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei”) – cum sunt venlafaxina, duloxetina (pot duce la apariția sindromului serotoninergic și trebuie utilizate cu precauție).

Medicamente care pot afecta ritmul inimii

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați orice medicamente care vă afectează ritmul inimii, întrucât acestea pot cauza o problemă de ritm al inimii atunci când sunt administrate împreună cu Aloxi. Acestea includ:

- medicamente pentru probleme de inimă, cum sunt amiodarona, nicardipina, chinidina
- medicamente pentru infecții, cum sunt moxifloxacina, eritromicina
- medicamente pentru probleme grave de sănătate mintală, cum sunt haloperidolul, clorpromazina, quetiapina, tioridazina
- un medicament pentru senzația sau starea de rău (greață și vărsături), numit domperidonă.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a lua Aloxi, întrucât aceste medicamente pot cauza o problemă de ritm al inimii atunci când sunt administrate împreună cu Aloxi.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, medicul dumneavoastră nu vă va administra Aloxi decât dacă este neapărat necesar, întrucât nu se cunoaște dacă Aloxi poate dăuna copilului.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Alăptarea

Nu se știe dacă Aloxi apare în laptele matern.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețală sau oboseală după ce vi se administrează acest medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule sau nu folosiți instrumente sau utilaje.

Aloxi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Aloxi

În mod normal, Aloxi este administrat de către un medic sau o asistentă medicală.

- Acest medicament vă va fi administrat cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei.

Adulți

- Doza recomandată de Aloxi este de 250 micrograme.
- Aceasta este administrată sub formă de injecție într-o venă.

Adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)

- Medicul va stabili doza corectă în funcție de greutatea corporală.
- Doza maximă este de 1500 micrograme.
- Aloxi va fi administrat sub formă de perfuzie lentă într-o venă.

Nu se recomandă să vi se administreze Aloxi în zilele care urmează chimioterapiei, cu excepția cazului în care urmează să vi se administreze un alt ciclu chimioterapic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea acestui medicament.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- reacție alergică – semnele pot include umflături ale buzelor, feței, limbii sau gâtului, respirație dificilă sau leșin, o erupție nodulară pe piele, care provoacă mâncărime (urticarie). Aceasta este foarte rară: poate afecta până la 1 din 10000 persoane.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Adulți

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap, senzație de amețeală
- constipație, diaree.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- schimbarea culorii venelor și/sau venele devin mai mari
- senzație de fericire mai mare decât în mod normal sau senzație de anxietate
- senzație de somnolență sau tulburări de somn
- diminuarea sau pierderea poftei de mâncare
- stare de slăbiciune, senzație de oboseală, febră sau simptome asemănătoare gripei
- senzații de amorțeală, arsură, înțepătură sau furnicături pe piele
- erupție pe piele cu senzație de mâncărime
- afectarea vederii sau iritație oculară

- rău de mișcare
- senzație de țiuit în urechi
- sughiț, vânturi (flatulență), uscăciunea gurii sau indigestie,
- durere abdominală (de stomac)
- dificultate la eliminarea apei (urinare)
- durere articulară.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Reacții adverse mai puțin frecvente evidențiate în cadrul testelor: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- tensiune arterială crescută sau scăzută
- frecvență a inimii anormală sau lipsa fluxului sanguin la inimă
- concentrație anormal de crescută sau de scăzută a potasiului în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge sau zahăr în urină
- concentrație scăzută a calciului în sânge
- concentrație crescută a pigmentului bilirubină în sânge
- concentrații crescute ale anumitor enzime ale ficatului
- aspecte anormale ale electrocardiografei (prelungirea intervalului QT).

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- senzație de arsură, durere sau înroșire la locul injecției.

Adolescenți și copii:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- amețeli
- mișcări convulsive ale corpului
- bătăi ale inimii anormale
- tuse sau respirație dificilă
- sângerare din nas
- erupție trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime sau urticarie
- febră
- durere la locul de perfuzie.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aloxi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Numai pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aloxi

- Substanța activă este palonosetron (sub formă de clorhidrat). Fiecare ml de soluție conține palonosetron 50 micrograme. Fiecare flacon a 5 ml soluție conține palonosetron 250 micrograme.
- Celelalte componente sunt manitol, edetat disodic, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.

Cum arată Aloxi și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă de Aloxi este limpede, incoloră și este furnizată într-un ambalaj cu un flacon de sticlă de tip I, cu dop de cauciuc din clorobutil siliconat și cu capac de aluminiu, ce conține 5 ml soluție. Fiecare flacon conține o doză.

Disponibil în ambalaje cu 1 flacon ce conține 5 ml soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient

Aloxi 500 micrograme capsule moi Palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aloxi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aloxi
3. Cum să luați Aloxi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aloxi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aloxi și pentru ce se utilizează

Aloxi conține substanța activă palonosetron. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „antagoniști ai serotoninei (5HT₃)”.

Aloxi este utilizat la adulți pentru a ajuta la oprirea senzației sau stării de rău (greață și vărsături) atunci când vi se administrează tratamente împotriva cancerului, numite chimioterapie.

Acesta funcționează prin blocarea acțiunii unei substanțe chimice numită serotonină, care poate provoca senzație de rău sau vărsături.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aloxi

Nu luați Aloxi:

- dacă sunteți alergic la palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu luați Aloxi dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aloxi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți un blocaj intestinal sau ați avut constipație repetată în trecut
- ați avut probleme de inimă sau aveți probleme de inimă în familie, de exemplu modificări ale ritmului inimii („prelungirea intervalului QT”)
- prezentați dezechilibre care nu au fost tratate ale anumitor minerale în sânge, cum sunt potasiul și magneziul.

Copii

Nu administrați acest medicament la copii.

Aloxi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți-le dacă luați următoarele medicamente:

Medicamente împotriva depresiei sau anxietății

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice medicamente împotriva depresiei sau anxietății, incluzând:

- medicamente numite ISRS („inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei”) – cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, escitalopramul
- medicamente numite IRSN („inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei”) – cum sunt venlafaxina, duloxetina (pot duce la apariția sindromului serotoninergic și trebuie utilizate cu precauție).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Aloxi.

Medicamente care pot afecta ritmul inimii

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice medicamente care vă afectează ritmul inimii, întrucât acestea pot cauza o problemă de ritm al inimii atunci când sunt administrate împreună cu Aloxi. Acestea includ:

- medicamente pentru probleme de inimă, cum sunt amiodarona, nicardipina, chinidina
- medicamente pentru infecții, cum sunt moxifloxacina, eritromicina
- medicamente pentru probleme grave de sănătate mintală, cum sunt haloperidolul, clorpromazina, quetiapina, tioridazina
- un medicament pentru senzația sau starea de rău (greață și vărsături), numit domperidonă.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Aloxi, întrucât aceste medicamente pot cauza o problemă de ritm al inimii atunci când sunt administrate împreună cu Aloxi.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, medicul dumneavoastră nu va utiliza Aloxi decât dacă este neapărat necesar, întrucât nu se cunoaște dacă Aloxi poate dăuna copilului.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Alăptarea

Nu se știe dacă Aloxi apare în laptele matern.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețală sau oboseală după ce luați acest medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule sau nu folosiți instrumente sau utilaje.

Aloxi conține sorbitol și poate conține urme de soia

Acest medicament conține sorbitol 7 mg (un tip de zahăr) în fiecare capsulă. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Aloxi poate conține urme de lecitină derivată din soia. Dacă aveți alergii la arahide sau soia, nu luați acest medicament. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice semne de reacție alergică. Aceste semne pot include urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărime, respirație sau înghițire dificilă, umflarea gurii, feței, limbii sau gâtului și uneori o scădere a tensiunii arteriale.

3. Cum să luați Aloxi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de o capsulă (500 micrograme).
- În mod normal, veți lua capsula cu aproximativ 60 de minute înainte de începerea chimioterapiei.
- Acest medicament se poate administra cu sau fără alimente

Nu se recomandă să luați Aloxi în zilele care urmează chimioterapiei, cu excepția cazului în care urmează să vi se administreze un alt ciclu chimioterapic.

Dacă luați mai mult Aloxi decât trebuie

În cazul în care credeți că este posibil să fi luat mai mult Aloxi decât trebuie, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aloxi

Este puțin probabil că veți uita să luați acest medicament. Cu toate acestea, în cazul în care credeți că ați uitat să vă luați doza, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Aloxi

Nu încetați să luați acest medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă decideți să nu luați Aloxi (sau alte medicamente similare), este probabil ca tratamentul dumneavoastră chimioterapic să vă provoace senzație sau stare de rău (greață și vărsături).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea acestui medicament.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- reacție alergică – semnele pot include umflături ale buzelor, feței, limbii sau gâtului, respirație dificilă sau leșin, o erupție nodulară pe piele, care provoacă mâncărime (urticarie). Aceasta este foarte rară: poate afecta până la 1 din 10000 persoane.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- tulburări ale somnului
- respirație dificilă
- umflarea ochilor

- impulsuri electrice anormale ale inimii
- constipație
- senzație de rău (greață)
- valori crescute ale pigmentului „bilirubină” (un marker privind probleme cu ficatul) în sânge
- durere musculară.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aloxi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aloxi

- Substanța activă este palonosetron. Fiecare capsulă conține palonosetron 500 micrograme (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt glicerol monocaprilcaproat (tip I), poliglicerol oleat, glicerină, apă purificată, butilhidroxianisol, gelatină, sorbitol, dioxid de titan.

Cum arată Aloxi și conținutul ambalajului

Capsulele moi de Aloxi 500 micrograme sunt netede, de culoare bej deschis, opace, de formă rotundă până la ovală, umplute cu soluție limpede, de culoare gălbuie. Ele sunt disponibile în blistere de poliamidă/aluminiu/PVC care conțin una sau cinci capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.