

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Aloxi 250 míkrogrömm stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 50 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).

Hvert hettuglas með 5 ml af lausn inniheldur 250 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Glær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aloxi er ætlað fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir bráða ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum.
- að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

Aloxi er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 mánaðar og eldri til:

- að koma í veg fyrir bráða ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum og til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aloxi skal eingöngu nota áður en gefa skal krabbameinslyf. Lyfið skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni undir viðeigandi lækniseftirliti.

Skammtar

Fullorðnir

250 míkrogrömm af palonósetróni gefin sem ein inndæling u.þ.b. 30 mínútum fyrir upphaf krabbameinslyfjameðferðar. Aloxi ætti að dæla inn á 30 sekúndum.

Áhrif Aloxi til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar, sem veldur miklum uppköstum, má auka með því að bæta við barkstera sem er gefinn áður en krabbameinslyfjameðferð hefst.

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir að aðlaga skammta handa öldruðum.

Börn

Börn og unglingar (á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára):

20 míkrogrömm/kg af palonósetróni (hámarksheildarskammtur má ekki fara yfir 1.500 míkrogrömm) eru gefin í einni 15 mínútna innrennslisgjöf sem á að hefja um það bil 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferð hefst.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aloxi hjá börnum yngri en 1 mánaðar að aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aloxi til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst hjá börnum yngri en 2 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf fyrir aðlögun skammta handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf fyrir aðlögun skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin gögn eru fyrir hendi varðandi sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem palonósetrón kann að lengja umferðartíma um ristil ætti að fylgjast með sjúklingum með sögu um hægðatregðu eða merki um meðalbráða garnastíflu eftir inngjöf. Tvö dæmi eru um hægðatregðu ásamt saurstíflu í tengslum við palonósetrón 750 míkrogrömm sem hefur gert sjúkrahúsinnlögna nauðsynlega.

Við enga skammtastærð, sem prófuð var, olli palonósetrón klínískt marktækri lengingu Q-Tc-bilsins. Sérstök ítarleg rannsókn á QT/QTc bilinu var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum til þess að sýna á óyggjandi hátt fram á verkun palonósetróns á QT/QTc bilið (sjá kafla 5.1).

Hins vegar, eins og varðandi aðra 5-HT₃-viðtakablokka, skyldi viðhafa varúð við notkun palonósetróns hjá sjúklingum sem hafa eða eru líklegir til að fá lengingu á QT-bilinu. Þetta á við um sjúklinga sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, truflanir á jafnvægi blóðsalta, hjartabilun, hægán óreglulegan hjartslátt eða leiðnitrufnanir og sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT-lengingu eða truflun á jafnvægi blóðsalta. Leiðréttta verður blóðkalíumlækkun og blóðmagnésíumlækkun áður en 5-HT₃-viðtakablokkar eru gefnir. Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni við notkun 5-HT₃-viðtakablokka ýmist einum sér eða í samsettri meðferð með öðrum serótónírvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín endurupptökuhemlum og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum). Mælt er með viðeigandi eftirliti með sjúklingum m.t.t. einkenna sem líkjast serótónínheilkenni.

Aloxi á ekki að nota til að koma í veg fyrir eða veita meðferð við ógleði og uppköstum dagana eftir krabbameinslyfjameðferð ef það er ekki í tengslum við gjöf annarrar krabbameinslyfjameðferðar.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi og er því í raun „natríumfrítt“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Palonósetrón umbrotnar einkum af völdum CYP2D6 ásamt minni háttar aðkomu CYP3A4- og CYP1A2 ísóensíma. Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna dregur palonósetrón hvorki úr né eykur cytókróm P450-ísóensím í klínískt marktæku magni.

Krabbameinslyf

Í forklínískum rannsóknum dró palonósetrón ekki úr æxlishefjandi áhrifum fimm krabbameinslyfja sem prófuð voru (cisplatín, cýklófosfamíð, cýtarabín, doxorúbísín og mítómysín C).

Metóklópramíð

Í klínískri rannsókn kom ekki fram nein marktæk milliverkun af völdum lyfjahvarfa milli eins skammts af palonósetróni, sem gefinn var í bláæð, og gjafar metóklópramíðs við stöðuga þéttni, sem er CYP2D6 hemill.

CYP2D6 hvatar og hemlar

Í almennri lyfjahvarfagreiningu hefur verið sýnt fram á að ekki var um að ræða nein marktæk áhrif á útskilnað palonósetróns þegar það var gefið um leið og CYP2D6 hvatar (dexametasón og rifampisín) og -hemlar (þ.m.t. amíódarón, celecoxíð, klórprómasín, címetidín, doxorúbísín, flúoxetín, halóperídól, paroxetín, kínidín, ranitidín, rítónavír, sertralín eða terbinafín).

Barksterar

Palonósetrón hefur verið gefið án vandamála ásamt barksterum.

Serótónvirk lyf (t.d. sértækir serótónín endurupptökuhemlar og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar)

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir samhliða notkun 5-HT₃-viðtakablokka og annarra serótónvirkra lyfja (þ.m.t. sértækra serótónín endurupptökuhemla og serótónín noradrenalín endurupptökuhemla).

Önnur lyf

Palonósetrón hefur verið gefið án vandamála ásamt verkjalyfjum, lyfjum gegn uppköstum og ógleði, krampalyfjum og andkólínvirkum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun palonósetróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar úr dýrarannsóknum varðandi efnisflutning um fylgju (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur fengist nein reynsla af notkun palonósetróns á meðgöngu. Því ætti ekki að nota palonósetrón handa þunguðum konum nema lækni telji slíkt nauðsynlegt.

Brjóstgjöf

Þar sem ekki eru fyrir hendi nein gögn um útskilnað palonósetróns í brjóstamjólk ætti kona ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif palonósetróns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þar sem palonósetrón getur valdið sundli, svefnhöfga eða þreytu ætti að vara sjúklinga við að aka bíl eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með skammtinn 250 míkrogrömm (samtals 633 sjúklingar) reyndust algengustu aukaverkanir, sem a.m.k. hugsanlega tengdust Aloxi, höfuðverkur (9%) og hægðatregða (5%).

Í klínískum rannsóknum komu fram eftirtaldar aukaverkanir, sem hugsanlega eða líklega tengdust Aloxi. Þær töldust vera algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Eftir markaðssetningu var einnig greint frá aukaverkunum sem komu örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum sem taldar eru upp hér að neðan raðað eftir lækkandi tíðni.

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar aukaverkanir ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir ^o ($< 1/10.000$)
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, bráðaofnæmi, bráðofnæmis-/bráðaofnæmislík viðbrögð og lost
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumhækkun, efnaskiptakvillar, kalsíumlækkun í blóði, kalíumlækkun í blóði, lysterleysi, blóðsykurshækkun, skert matarlyst	
Geðræn vandamál		Kvíði, sældarvilla	
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl	Svefnhöfgi, svefnleysi, náladofi, svefnsækni, kvillar í skyntaugum úttaugakerfis	
Augu		Erting í augum, sjóndepra	
Eyru og vöndurhús		Ferðaveiki, eyrnasuð	
Hjarta		Hraðsláttur, hægsláttur, aukaslög, blóðþurrð í hjartavöðva, hjartahraðsláttur, hjartsláttarglöp aukaslög ofan slegils	
Æðar		Lágþrýstingur, háþrýstingur, aflitun bláæða, bláæðaþensla	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hiksti	
Meltingarfæri	Hægðatregða Niðurgangur	Meltingartruflun, kviðverkur, verkur í efri hluta kviðarhols, munnþurrkur, vindgangur	
Lifur og gall		Gallrauðadreyri	
Húð og undirhúð		Ofnæmishúðbólga, kláðaútbrot	
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkur	
Nýru og þvaggfæri		Þvagteppa, sykur í þvagi	
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið		Þróttleysi, sóthiti, þreyta, hitatilfinning, sjúkdómur sem líkist inflúensu	Viðbrögð á stungustað*
Rannsóknaniðurstöður		Auknir transamínasar, lengt Q-T-bil hjartalínurits	

^o Reynsla eftir markaðssetningu.

* Felur í sér eftirfarandi: sviði, herslismyndun, óþægindi og verkur.

Börn

Í klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ógleði og uppköstum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum eða miklum uppköstum hjá börnum, fengu 402 sjúklingar stakan skammt af palonósetróni (3, 10 eða 20 μ míkrógrömm/kg). Eftirfarandi algengar

eða sjaldgæfar aukaverkanir voru skráðar af völdum palonósetróns, en engar þeirra voru skráðar af tíðni >1%.

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar aukaverkanir (≥1/1.000 til <1/100)
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl, hreyfingatregða
Hjarta		QT-lenging á hjartalínuriti, leiðslutruflanir, sínus hraðtaktur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, mæði, blóðnasir
Húð og undirhúð		Ofnæmishúðbólga, kláði, húðsjúkdómur, ofsakláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sótthiti, verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað, verkur

Aukaverkanir voru metnar hjá börnum sem fengu palonósetrónn í allt að 4 krabbameinslyfjalotum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

Allt að 6 mg skammtar hafa verið notaðir í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum. Hæsti skammtaflokkurinn olli svipaðri tíðni aukaverkana miðað við aðra skammtaflokka og komu ekki fram nein skammtatengd viðbrögð. Ef svo ólíklega vildi til að Aloxi yrði ofskammtað ætti að beita stuðningsmeðferð. Engar rannsóknir á skilun hafa farið fram, hinsvegar, vegna mikils dreifingarrúmmáls er ólíklegt að skilun skili árangri við meðferð ofskömmunar Aloxi.

Börn

Engin tilvik ofskömmunar hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, serótónín (5HT₃) viðtakablokkar.
ATC-flokkur: A04AA05

Palonósetrónn er sértækur og mjög sækinn viðtaka blokki 5HT₃-viðtaka.

Í tveim tvíblindum slembiprófunum hjá samtals 1.132 sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð, sem olli ógleði í meðallagi, m.a. cisplatín ≤50 mg/m², karbóplatín, cýklófosfamíð ≤1.500 mg/m² og doxórúbísín >25 mg/m², var gerður samanburður á palonósetrónn 250 míkrogrömm og 750 míkrogrömm, við ondansetrón 32 mg (helmingunartími 4 klst.) eða dólasetrónn 100 mg (helmingunartími 7,3 klst.) sem gefið var í bláæð á 1. degi án dexametasóns.

Í tvíblindri slembiprófun hjá samtals 667 sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð, sem olli mjög mikilli ógleði, m.a. cisplatín ≥60 mg/m², cýklófosfamíð > 1.500 mg/m² og dakarbasín, var gerður samanburður á palonósetrónn 250 míkrogrömm og 750 míkrogrömm, við ondansetrón 32 mg sem gefið var í bláæð á 1. degi. Dexametasón var gefið í forvarnarskyni á undan krabbameinslyfjameðferð hjá 67% sjúklinga.

Meginrannsóknunum var ekki ætlað að meta virkni palonósetróns þegar um var að ræða síðkomið upphaf ógleði og uppkasta. Verkun gegn ógleði var könnuð á tímabilinu 0-24 klst., 24-120 klst. og 0-120 klst. Niðurstöður rannsókna á krabbameinslyfjameðferð, sem olli ógleði í meðallagi, og rannsóknar á krabbameinslyfjameðferð, sem olli mikilli ógleði, eru teknar saman í eftirfarandi töflum.

Áhrif palonósetróns reyndust ekki síðri, miðað við samanburðarlyfin, í bráðum ógleðifasa, bæði þegar um var að ræða ógleðiáhrif í meðallagi og mikil ógleðiáhrif.

Þótt ekki hafi verið gerður samanburður á virkni palonósetróns við endurteknar gjafir í klínískum samanburðarrannsóknum voru 875 sjúklingar, sem tóku þátt í þremur þriðja stigs prófunum, fengnir til að taka þátt í opinni öryggisrannsókn og voru gefin 750 míkrogrömm í allt að 9 viðbótarlotum krabbameinslyfjameðferðar. Heildaröryggis var gætt í öllum lotunum.

Tafla 1: Hundraðshluti sjúklinga^a sem sýndu svörun eftir meðferðarhópi og stigi rannsóknar á krabbameinslyfjameðferð sem olli meðalmiklum uppköstum í samanburði við ondansetrón

	Aloxi 250 míkrogrömm (n= 189)	Ondansetrón 32 millígrömm (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Fullkomin svörun (engin uppköst og engin hjálparlyf)				97,5% CI^b
0-24 klst.	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24-120 klst.	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0-120 klst.	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Fullkomin stjórnun (fullkomin svörun og aðeins væg ógleði)				p-gildi^c
0-24 klst.	76,2	65,4	10,8	NS
24-120 klst.	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 klst.	63,0	44,9	18,1	0,001
Engin ógleði (Likert-kvarði)				p-gildi^c
0-24 klst.	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 klst.	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 klst.	45,0	36,2	8,8	NS

^a Rannsóknarþýði sem ætlunin var að taka til meðferðar.

^b Rannsóknin var hönnuð til að leiða fram að lyfið verkaði ekki síður. Lægri mörk yfir -15% sýna að Aloxi verkar ekki síður en samanburðarlyfið.

^c Kí-kvaðratprófun. Marktæknimörk $\alpha = 0,05$.

Tafla 2: Hundraðshluti sjúklinga^a sem sýndi svörun eftir meðferðarhópi og stigi rannsóknar á krabbameinslyfjameðferð sem olli meðalmiklum uppköstum í samanburði við dólasetrón

	Aloxi 250 míkrogrömm (n= 185) %	Dólasetrón 100 millígrömm (n= 191) %	Delta %	
Fullkomin svörun (engin uppköst og engin hjálparlyf)				97,5% CI^b
0-24 klst.	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24-120 klst.	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0-120 klst.	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Fullkomin stjórnun (fullkomin svörun og aðeins væg ógleði)				p-gildi^c
0-24 klst.	57,1	47,6	9,5	NS
24-120 klst.	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 klst.	41,8	30,9	10,9	0,027
Engin ógleði (Likert-kvarði)				p-gildi^c
0-24 klst.	48,7	41,4	7,3	NS
24-120 klst.	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 klst.	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Rannsóknarþýði sem ætlunin var að taka til meðferðar.

^b Rannsóknirnar voru hannaðar til að leiða fram að lyfið verkaði ekki síður. Lægri mörk yfir -15% sýna að Aloxi verkar ekki síður en samanburðarlyfið.

^c Kí-kvaðratprófun. Marktæknimörk $\alpha = 0,05$.

Tafla 3: Hundraðshluti sjúklinga^a sem sýndi svörun eftir meðferðarhópi og stigi rannsóknar á krabbameinslyfjameðferð sem olli miklum uppköstum í samanburði við ondansetrón

	Aloxi 250 míkrogrömm (n= 223)	Ondansetrón 32 millígrömm (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Fullkomin svörun (engin uppköst og engin hjálparlyf)				97,5% CI^b
0-24 klst.	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24-120 klst.	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0-120 klst.	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Fullkomin stjórnun (fullkomin svörun og aðeins væg ógleði)				p-gildi^c
0-24 klst.	56,5	51,6	4,9	NS
24-120 klst.	40,8	35,3	5,5	NS
0-120 klst.	37,7	29,0	8,7	NS
Engin ógleði (Likert-kvarði)				p-gildi^c
0-24 klst.	53,8	49,3	4,5	NS
24-120 klst.	35,4	32,1	3,3	NS
0-120 klst.	33,6	32,1	1,5	NS

^a Rannsóknarþýði sem ætlunin var að taka til meðferðar.

^b Rannsóknirnar voru hannaðar til að leiða fram að lyfið verkaði ekki síður. Lægri mörk yfir -15% sýna að Aloxi verkar ekki síður en samanburðarlyfið.

^c Kí-kvaðratprófun. Marktækimörk $\alpha = 0,05$.

Áhrif palonósetróns á blóðþrýsting, hjartsláttartíðni og útslög á hjartalínuriti, þ.á m. QTc voru sambærileg við ondansetrón og dólasetrón í klínískum rannsóknum á ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar. Í rannsóknum sem ekki eru klínískar hefur palonósetrón getu til að loka jónagöngum sem taka þátt í skautun og afskautun slegla og til að lengja hrifspennu.

Áhrif palonósetróns á QTc bilið voru metin í tvíblindri, slembaðri, samhliða samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacín) hjá körlum og konum. Markmiðið var að meta áhrif palonósetróns á hjartalínurit þegar það var gefið 221 heilbrigðum sjálfboðaliða í stökum 0,25; 0,75 og 2,25 mg skömmtum í bláæð. Rannsóknin sýndi hvorki áhrif á lengd QT/QTc bilsins né nein önnur bil á hjartalínuriti af skömmtum sem voru allt að 2,25 mg. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram á hjartsláttartíðni, leiðni milli gátta og slegla eða endurskautun í hjarta.

Börn

Fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar:

Öryggi og verkun palonósetróns til notkunar í æð í stökum skömmtum sem voru 3 µg/kg og 10 µg/kg voru rannsökuð í fyrstu klínísku rannsókninni hjá 72 sjúklingum í eftirfarandi aldurshópum: >28 daga til 23 mánaða (12 sjúklingar), 2 til 11 ára (31 sjúklingur) og 12 til 17 ára (29 sjúklingar), sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum eða miklum uppköstum. Ekkert kom fram, hjá hvorugum skammtinum, sem benti til skorts á öryggi. Aðalbreytan með tilliti til verkunar var það hlutfall sjúklinga sem náði fullkominni svörun (skilgreint sem engin uppköst og engin notkun hjálparlyfja (rescue medication)) fyrstu 24 klst. eftir að meðferð með krabbameinslyfjum var hafin. Verkun eftir gjöf 10 µg/kg af palonósetróni var 54,1% samanborið við 37,1% verkun eftir gjöf 3 µg/kg.

Í annarri meginrannsókn á jafngildi (e. non-inferiority) var sýnt fram á verkun Aloxi til fyrirbyggjandi meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar hjá börnum með krabbamein, en samanburður var gerður á stakri innrennslisgjöf palonósetróns og gjöf ondansetróns í

bláæð samkvæmt skammtaáætlun. Alls fengu 493 börn á aldrinum 64 daga til 16,9 ára krabbameinslyfjameðferð sem olli miðlungsmiklum (69,2%) eða mjög miklum (30,8%) uppköstum 10 µg/kg (að hámarki 0,75 mg) af palonósetróni, 20 µg/kg (að hámarki 1,5 mg) af palonósetróni eða ondansetrón (3 x 0,15 mg/kg, heildarskammt að hámarki 32 mg) 30 mínútum fyrir upphaf uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferðar í lotu 1. Flestir sjúklinganna í öllum meðferðarhópunum höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður (78,5%). Uppsöluvaldandi krabbameinslyfin sem voru gefin voru doxórúbisín, cýklófosfamíð (<1.500 mg/m²), ifosfamíð, cisplatín, daktínómýsín, karbóplatín og daunorúbisín. Viðbótarmeðferð með barksterum, þ.m.t. dexametasóni, var gefin með krabbameinslyfjunum hjá 55% sjúklinga. Aðalendapunktur verkunar var fullkomin svörun (e. Complete Response (CR)) í bráðafasa í fyrstu lotu krabbameinslyfjameðferðar, sem var skilgreind sem engin uppköst, barnið kúgast ekki og engin notkun hjálparlyfja á fyrstu 24 klst. eftir að krabbameinslyfjameðferð hefst. Verkun byggðist á að sýna fram á jafngildi palonósetróns til notkunar í bláæð og ondansetróns til notkunar í bláæð. Skilyrðum fyrir jafngildi var fullnægt ef lægri mörk 97,5% öryggisbils fyrir mismuninn á tíðni fullkominnar svörunar við palonósetróni til notkunar í bláæð mínus ondansetróni til notkunar í bláæð var stærri en -15%. Í hópunum sem fengu 10 µg/kg, 20 µg/kg af palonósetróni eða ondansetrón var hlutfall sjúklinga með CR_{0-24klst.} 54,2%, 59,4% og 58,6%. Vegna þess að 97,5% öryggisbilið (Mantel-Haenszel próf aðlagð að lagskiptingu) fyrir mismun á CR_{0-24klst.} milli palonósetróns 20 µg/kg og ondansetróns var [-11,7%; 12,4%], var 20 µg/kg skammturinn af palonósetróni jafngildur ondansetróni.

Þó að þessi rannsókn hafi sýnt að börn þurfi stærri skammt af palonósetróni en fullorðnir til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja er öryggi notkunar lyfsins í samræmi við staðfest öryggi hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Upplýsingar um lyfjahvörf eru í kafla 5.2.

Fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð:

Tvær rannsóknir voru gerðar hjá börnum. Gerður var samanburður á öryggi og verkun palonósetróns til notkunar í æð í stökum skömmtum sem voru annars vegar 1 µg/kg og hins vegar 3 µg/kg í fyrstu klínísku rannsókninni sem tók til 150 sjúklinga í eftirfarandi aldurshópum: >28 daga til 23 mánaða (7 sjúklingar), 2 til 11 ára (96 sjúklingar) og 12 til 16 ára (47 sjúklingar), sem gengust undir fyrirfram áætlaða aðgerð. Ekkert kom fram, af hvorugum skammtinum, sem benti til skorts á öryggi. Hlutfall sjúklinga án uppkasta 0–72 klst. eftir aðgerð var svipað eftir gjöf 1 µg/kg og eftir gjöf 3 µg/kg af palonósetróni (88% samanborið við 84%).

Hin rannsóknin var fjölsetra, tvíblinduð, slembiröðuð samanburðarrannsókn, gerð á samhliða hópum með stökum skömmtum af virku samanburðarlyfi og tveimur lyfleysum til að meta jafngildi. Samanburður var gerður á palonósetróni til notkunar í bláæð (1 µg/kg, að hámarki 0,075 mg) og ondansetróni til notkunar í bláæð. Alls tóku 670 börn sem gengust undir skurðaðgerð þátt í rannsókninni. Þau voru á aldrinum 30 daga til 16,9 ára. Aðalendapunktur verkunar, fullkomin svörun (fullkomin svörun: engin uppköst, barnið kúgast ekki, og engin hjálparlyf við ógleði og uppköstum) á fyrstu 24 klukkustundunum eftir aðgerð, náðist hjá 78,2% sjúklinga í hópnum sem fékk palonósetróni og 82,7% í hópnum sem fékk ondansetrón. Með tilliti til fyrirfram skilgreindra marka fyrir jafngildi -10% var tölfræðilegt öryggisbil fyrir jafngildi samkvæmt Mantel-Haenszel prófi aðlöguðu að lagskiptingu, fyrir mismun á aðalendapunktinum, fullkominni svörun, [-10,5; 1,7%] og því var ekki sýnt fram á jafngildi. Engar nýjar aukaverkanir komu fram í meðferðarhópunum.

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf í bláæð dregur í byrjun úr styrkleika í plasma og síðan verður hægur útskilnaður úr líkamanum með meðalhelmingunartíma loka útskilnaðar u.þ.b. 40 klst. Meðal hámarks plasmastyrkleiki (C_{max}) og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC_{0-∞}) fara að jafnaði eftir skammtastærð miðað við skammtastærðina 0,3-90 µg/kg hjá heilbrigðum mönnum og krabbameinssjúklingum.

Eftir gjöf 0,25 mg af palonósetróni í bláæð annan hvern dag í 3 skipti hjá 11 sjúklingum með krabbamein í eistum var meðalhækkun (\pm staðalfrávik) á plasmabéttni frá 1. degi fram á 5. dag $42 \pm 34\%$. Eftir gjöf 0,25 mg af palonósetróni í bláæð einu sinni á dag í 3 daga hjá 12 heilbrigðum einstaklingum var meðalhækkun (\pm staðalfrávik) á plasmabéttni palonósetróns frá 1. degi fram á 3. dag $110 \pm 45\%$.

Lyfjahvarfalíkon sýndu að heildarútsetning ($AUC_{0-\infty}$) af 0,25 mg af palonósetróni í bláæð gefnu einu sinni á dag í 3 daga samfleytt var svipuð og af einum stökum 0,75 mg skammti í æð enda þótt C_{max} af 0,75 mg skammtinum væri hærri.

Dreifing

Palonósetrón í ráðlögðum skammti dreifist mikið um líkamann og er dreifingarrúmmálið u.þ.b. 6,9-7,9 l/kg. U.þ.b. 62% af palonósetróni binst við plasmaprótín.

Umbrot

Palonósetrón útskilst eftir tveimur leiðum, u.þ.b. 40% útskiljast um nýrun og u.þ.b. 50% mynda tvö meginumbrotsefni sem hafa minna en 1% af 5HT₃-viðtakablokkandi verkun palonósetróns. *In vitro* rannsóknir á umbrotum hafa leitt í ljós að CYP2D6, og í minna mæli CYP3A4 og CYP1A2 ísóensím, taka þátt í umbrotum palonósetróns. Hins vegar eru klínískar lyfjahvarfabreytur ekki verulega frábrugðnar milli dræmra og mikilla umbrota CYP2D6-hvarfefna. Palonósetrón hvorki heftir né eflir cýtrókróm P450 ísóensím í klínískt marktækum styrkleika.

Brotthvarf

Eftir einn skammt af [¹⁴C]-palonósetróni, 10 míkrogrömm/kg, hafði u.þ.b. 80% af skammtinum borist í þvagið innan 144 klst. og voru u.þ.b. 40% af gefnu palonósetróni endurheimt sem óbreytt virkt efni. Eftir eina inndælingu í bláæð hjá heilbrigðum mönnum var heildarúthreinsun palonósetróns úr líkamanum 173 ± 73 ml/mín og úthreinsun um nýru var 53 ± 29 ml/mín. Lítil heildarúthreinsun líkamans og stórt dreifingarrúmmál leiddi til helmingunartíma lokaútskilnaðar úr plasma á u.þ.b. 40 klst. Hjá 10% sjúklinga var meðalhelmingunartími fullkomins útskilnaðar lengri en 100 klst.

Lyfjahlvörf í afmörkuðu þýði

Aldraðir

Aldur hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf palonósetróns. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta handa öldruðum sjúklingum.

Kynferði

Kynferði hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf palonósetróns. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta vegna kynferðis.

Börn

Lyfjahvarfafraðilegar upplýsingar um staka skammta af Aloxi til notkunar í bláæð fengust hjá undirhópi barna með krabbamein (n=280) sem fengu 10 µg/kg eða 20 µg/kg. Þegar skammturinn var aukinn úr 10 µg/kg í 20 µg/kg hækkaði AUC-gildi í réttu hlutfalli við skammtinn. Eftir gjöf staks 20 µg/kg skammts af Aloxi sem gefinn var með innrennsli í bláæð var hámarksþéttni í plasma (C_T), sem mæld var í lok 15 mínútna innrennslisgjafar, mjög breytileg hjá öllum aldurshópum en hafði tilhneigingu til að vera lægri hjá sjúklingum <6 ára en hjá eldri börnum. Miðgildi helmingunartíma var 29,5 klst. í öllum aldurshópum í heild og var á bilinu 20 til 30 klst. í öllum aldurshópum eftir gjöf 20 µg/kg.

Heildarúthreinsun úr líkamanum (l/klst./kg) hjá sjúklingum 12 til 17 ára var svipuð og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Enginn sýnilegur munur er á dreifingarrúmmáli þegar það er gefið upp í l/kg.

Tafla 4: Lyfjahvarfabreytur hjá börnum með krabbamein eftir gjöf 20 µg/kg af Aloxi með innrennsli í bláæð á 15 mínútum og hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein sem fengu 3 µg/kg og 10 µg/kg skammta af palonósetróni með inndælingu í bláæð (e. bolus).

	Börn með krabbamein ^a				Fullorðnir krabbameins-sjúklingar ^b	
	<2 ára	2 til <6 ára	6 til <12 ára	12 til <17 ára	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , klst.·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} , klst.	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
Úthreinsun ^c , l/klst./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)
Dreifingarrúmmál ^{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 Lyfjahvarfabreytur eru gefnar upp sem rúmfræðilegt meðaltal (breytileikastuðull) nema t_{1/2} sem er gefinn upp sem miðgildi.

^b Lyfjahvarfabreytur eru gefnar upp sem meðaltal (SD).

^c Úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá börnum var reiknað út frá þyngd hjá báðum hópnum í sameiningu, hópnum sem fékk 10 µg/kg og hópnum sem fékk 20 µg/kg. Hjá fullorðnum eru mismunandi skammtastærðir gefnar upp í yfirskrift hvers dálks.

^d Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er gefið upp fyrir krabbameinssjúk börn, en dreifingarrúmmál (V_Z) er gefið upp fyrir fullorðna.

Skert nýrnastarfsemi

Væg til meðalvæg skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf palonósetróns. Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi dregur úr útskilnaði um nýrun, en þó er heildarútskilnaður úr líkamanum hjá slíkum sjúklingum svipaður og hjá heilbrigðum mönnum. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin gögn um lyfjahvörf eru fyrir hendi um sjúklinga sem undirgangast blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Skerðing á lifrastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á heildarlíkamsúthreinsun palonósetróns miðað við heilbrigða einstaklinga. Þótt helmingunartími loka útskilnaðar og meðaldreifing palonósetróns um líkamann aukist hjá sjúklingum með alvarlega skerta starfsemi lifrar réttlætir það ekki minnkun skammts.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að palonósetróni, en þó aðeins ef styrkleikinn er mjög mikill, kunni að hamla jónagöngum sem tengjast afskautun og endurskautun og lengja hrifspennutímann.

Rannsóknir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa varðandi þungun, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aðeins eru fyrir hendi takmörkuð gögn um dýrarannsóknir varðandi efnisflutning um fylgju (sjá kafla 4.6).

Palonósetrón veldur ekki stökkbreytingum. Stórir skammtar af palonósetróni (þar sem hver skammtur olli a.m.k. 30 sinnum meiri útsetningu en í mönnum), sem gefnir voru daglega í tvö ár ollu aukinni tíðni lifraræxla, innkirtlaæxla (í skjaldkirtli, heiladingli, briskirtli og nýrnahettumerg) og húðæxlum hjá rottum en ekki hjá músum. Hvað liggur að baki er ekki vitað en vegna þess að stórir skammtar voru notaðir og þar sem Aloxi er ætlað til notkunar í einstök skipti hjá mönnum teljast þessar niðurstöður ekki marktækar varðandi klíníska notkun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Tvínatríumedetat
Natríumsítrat
Sítrónsýrueinhýdrat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

5 ár.
Þegar hettuglasið hefur verið opnað ber að nota lyfið strax og farga ónotaðri lausn.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með klóróbútýlsilíkón-gúmmítappa og álloki.
Fáanlegt í pökkum með 1 hettuglasi sem inniheldur 5 ml af lausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Aðeins til notkunar einu sinni. Farga ber ónotaðri lausn.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/306/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Aloxi 500 míkrogrömm mjúk hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 500 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni:

Hvert hylki inniheldur 7 mg af sorbítóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

Slétt, ljósbrún, ógegnsæ, kringlótt eða ílöng, mjúk gelatínhylki, fyllt af tærri gulleitri lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aloxi er ætlað fullorðnum til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aloxi á eingöngu að nota fyrir gjöf krabbameinslyfjameðferðar.

Skammtar

Fullorðnir

500 míkrogrömm af palonósetróni eru gefin til inntöku u.þ.b. einni klukkustund fyrir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir að aðlaga skammta handa öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aloxi hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf fyrir aðlögun skammta handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf fyrir aðlögun skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin gögn eru fyrir hendi varðandi sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi sem eru í blóðskilun.

Lyfjagjöf

Til inntöku.
Aloxi má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem palonósetrón kann að lengja umferðartíma um ristil ætti að fylgjast með sjúklingum með sögu um hægðatregðu eða merki um meðalbráða garnastíflu eftir inntöku. Tvö dæmi eru um hægðatregðu ásamt saurstíflu í tengslum við palonósetrón 750 míkrogrömm sem hefur gert sjúkrahúsinnlögn nauðsynlega.

Við enga skammtastærð, sem prófuð var, olli palonósetrón klínískt marktækri lengingu QT leiðréttá (corrected) bilsins (QTc). Sérstök ítarleg rannsókn á QT/QTc bilinu var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum til þess að sýna á óyggjandi hátt fram á verkun palonósetróns á QT/QTc bilið (sjá kafla 5.1).

Hins vegar, eins og varðandi aðra 5-HT₃-viðtakablokka, skyldi viðhafa varúð við notkun palonósetróns hjá sjúklingum sem hafa eða eru líklegir til að fá lengingu á QT-bilinu. Þetta á við um sjúklinga sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, truflanir á jafnvægi blóðsalta, hjartabilun, hægán óreglulegan hjartslátt eða leiðnitruflanir og sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttarreglu eða önnur lyf sem valda QT-lengingu eða truflun á jafnvægi blóðsalta. Leiðréttá verður blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiumlækkun áður en 5-HT₃-viðtakablokkar eru gefnir.

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni við notkun 5-HT₃-viðtakablokka ýmist einum sér eða í samsettri meðferð með öðrum serótónvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín endurupptökuhemlum og serótónín noradrenalin endurupptökuhemlum). Mælt er með viðeigandi eftirliti með sjúklingum m.t.t. einkenna sem líkjast serótónínheilkenni.

Aloxi á ekki að nota til að koma í veg fyrir eða veita meðferð við ógleði og uppköstum dagana eftir krabbameinslyfjameðferð ef það er ekki í tengslum við gjöf annarrar krabbameinslyfjameðferðar.

Aloxi inniheldur sorbítól. Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka lyfið. Aloxi hylki geta einnig innihaldið örlítið magn af lesitíni úr soja. Því skal hafa náið eftirlit með sjúklingum sem eru með þekkt ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja, með tilliti til einkenna um ofnæmisviðbrögð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Palonósetrón umbrotnar einkum af völdum CYP2D6 ásamt minni háttar aðkomu CYP3A4- og CYP1A2 ísóensíma. Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna dregur palonósetrón hvorki úr né eykur cýtókróm P450-ísóensím í klínískt marktæku magni.

Krabbameinslyf

Í forklínískum rannsóknum dró palonósetrón ekki úr æxlisemjandi áhrifum fimm krabbameinslyfja sem prófuð voru (cisplatín, cýklófosfamíð, cýtarabín, doxorúbísín og mítómýsín C).

Metóklópramíð

Í klínískri rannsókn kom ekki fram nein marktæk milliverkun af völdum lyfjahvarfa milli eins skammts af palonósetróni, sem gefinn var í bláæð, og gjafar metóklópramíðs við stöðuga þéttni, sem er CYP2D6 hemill.

CYP2D6 hvatar og hemlar

Í almennri lyfjahvarfagreiningu hefur verið sýnt fram á að ekki var um að ræða nein marktæk áhrif á útskilnað palonósetróns þegar það var gefið um leið og CYP2D6 hvatar (dexametasón og rifampisín) og -hemlar (þ.m.t. amíóðarón, celecoxíð, klórprómasín, címetidín, doxórúbisín, flúoxetín, halóperídól, paroxetín, kínidín, ranitidín, rítónavír, sertralín eða terbinafín).

Barksterar

Palonósetrón hefur verið gefið án vandamála ásamt barksterum.

Serótónvirk lyf (t.d. sértækir serótónín endurupptökuhemlar og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar)

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir samhliða notkun 5-HT₃-viðtakablokka og annarra serótónvirkra lyfja (þ.m.t. sértækra serótónín endurupptökuhemla og serótónín noradrenalín endurupptökuhemla).

Önnur lyf

Palonósetrón hefur verið gefið án vandamála ásamt verkjalyfjum, lyfjum gegn uppköstum og ógleði, krampalyfjum og andkólínvirkum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun palonósetróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar úr dýrarannsóknnum varðandi efnisflutning um fylgju (sjá kafla 5.3). Ekki hefur fengist nein reynsla af notkun palonósetróns á meðgöngu og því ætti ekki að nota palonósetrón handa þunguðum konum nema lækni telji slíkt nauðsynlegt.

Brjóstgjöf

Þar sem ekki eru fyrir hendi nein gögn um útskilnað palonósetróns í brjóstamjólk ætti kona ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif palonósetróns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þar sem palonósetrón getur valdið sundli, svefnhöfga eða þreytu ætti að vara sjúklinga við að aka bíl eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á 500 míkrogramma skammti (hjá samtals 161 sjúklingi) reyndist algengasta aukaverkunin, sem a.m.k. hugsanlega tengdist Aloxi, vera höfuðverkur (3,7%).

Í klínískum rannsóknum komu fram eftirtaldar aukaverkanir, sem hugsanlega eða líklega tengdust Aloxi. Þær töldust vera algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Geðræn vandamál		Svefnleysi
Taugakerfi	Höfuðverkur	
Augu		Þroti í augum
Hjarta		Gáttasleglarof af 1. gráðu, gáttasleglarof af 2. gráðu
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði
Meltingarfæri		Hægðatregða, ógleði
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun bilirúbíns í blóði

Eftir markaðssetningu komu ofnæmisviðbrögð örsjaldan fyrir (<1/10.000) af völdum palonósetrón stungulyfs, lausnar til notkunar í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

Allt að 6 mg skammtar hafa verið notaðir í klínískum rannsóknum. Hæsti skammtaflokkurinn olli svipaðri tíðni aukaverkana miðað við aðra skammtaflokka og komu ekki fram nein skammtatengd viðbrögð. Ef svo ólíklega vildi til að Aloxi yrði ofskammtað ætti að beita stuðningsmeðferð. Engar rannsóknir á skilun hafa farið fram, hinsvegar, vegna mikils dreifingarrúmmáls er ólíklegt að skilun skili árangri við meðferð ofskömmunar Aloxi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, serótónín (5HT₃) viðtakablokkar.
ATC-flokkur: A04AA05

Palonósetrón er sértækur og mjög sækinn viðtaka blokki 5HT₃-viðtaka.

Í fjölsetra tvíblindri klínískri slembiraðaðri rannsókn með virku samanburðarlyfi hjá samtals 635 sjúklingum sem áætlað var að fengju krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði var gerður samanburður á stökum skammti af palonósetrón hylkjum til inntöku, 250 míkrógrömmum, 500 míkrógrömmum, eða 750 míkrógrömmum, gefin einni klukkustund fyrir krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði og stökum 250 míkrógramma skammti af Aloxi gefnu í bláæð 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu annað hvort dexametasón eða lyfleysu skv. slembiröðun, auk fyrirhugaðrar meðferðar. Meirihluti sjúklinga í rannsókninni voru konur (73%), af hvíta kynstofninum (69%) og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð (59%). Verkun gegn ógleði var könnuð á tímabilinu 0-24 klst., 24-120 klst. og 0-120 klst. Mat á verkun lyfsins byggðist á því að sýna fram á að palonósetrón skammtar til inntöku væru ekki síðri (non-inferior) en viðurkennda innrennslislyfið. Skilyrðum fyrir því að vera ekki síðri var náð ef neðri mörk tvíhliða 98,3% öryggismarkanna fyrir mun á heildarsvörunartíðni palonósetrónskammts til inntöku að frádregnu viðurkenndu innrennslislyfi var meiri en -15%. Mörk þess að vera ekki síðri voru 15%.

Eins og fram kemur í töflu 1 voru Aloxi 500 míkrogramma hylki til inntöku ekki síðri en virka samanburðarlyfið á 0 til 24 klst. og 0-120 klst. tímabilunum, en hins vegar var ekki sýnt fram á að þau væru ekki síðri á 24-120 klst. tímabilinu.

Þótt ekki hafi verið sýnt fram á sambærilega verkun palonósetróns í endurteknum meðferðarlotum í klínískum samanburðarrannsóknum, tóku 217 sjúklingar þátt í opinni fjölsetra rannsókn á öryggi og fengu palonósetrónn, 750 míkrogramma hylki, í allt að 4 meðferðarlotum með krabbameinslyfi, í 654 krabbameinslyfjalotum samtals. Um það bil 74% sjúklinga fengu einnig stakan skammt af dexasmetasóni til inntöku eða í bláæð 30 mínútur fyrir krabbameinslyfjameðferð. Fullkomin svörun var ekki metin formlega fyrir endurteknar meðferðarlotur. Engu að síður voru ógleðistillandi áhrif á 0-24 klst. tímabilinu svipuð í öllum endurteknu meðferðarlotunum og heildaröryggi lyfsins var óbreytt í öllum meðferðarlotunum.

Tafla 1: Hlutfall sjúklinga^a sem sýndu svörun eftir meðferðarhópi og stigi rannsóknar

	Aloxi til inntöku 500 míkrogrömm (n=160)	Aloxi til notkunar í bláæð 250 míkrogrömm (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Fullkomin svörun (engin uppköst og engin hjálparlyf)				98,3% CI^b
0-24 klst.	76,3	70,4	5,9	[-6,5%, 18,2%]
24-120 klst.	62,5	65,4	-2,9	[-16,3%, 10,5%]
0-120 klst.	58,8	59,3	-0,5	[-14,2%, 13,2%]
Fullkomin stjórnun (fullkomin svörun og aðeins væg ógleði)				p-gildi^c
0-24 klst.	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 klst.	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 klst.	52,5	56,2	-3,7	NS
Engin ógleði (Likert-kvarði)				p-gildi^c
0-24 klst.	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 klst.	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 klst.	45,6	42,6	3,0	NS

^a Rannsóknarþýði sem ætlunin var að taka til meðferðar.

^b Rannsóknin var hönnuð til að leiða fram að lyfið verkaði ekki síður. Lægri mörk yfir -15% sýna að Aloxi til inntöku verkar ekki síður en samanburðarlyfið Aloxi til notkunar í bláæð.

^c Kí-kvaðratprófun. Marktæknimörk við alfa 0,0167 (aðlöguð að fleiri en einum samanburði).

Í rannsóknum sem ekki eru klínískar hefur palonósetrónn getu til að loka jónagöngum sem taka þátt í skautun og afskautun slegla og til að lengja hrifspennu.

Áhrif palonósetróns á QTc bilið voru metin í tvíblindri, slembaðri, samhliða samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacín) hjá körlum og konum. Markmiðið var að meta áhrif palonósetróns á hjartalínurít þegar það var gefið 221 heilbrigðum sjálfboðaliða í stökum 0,25; 0,75 og 2,25 mg skömmtum í bláæð. Rannsóknin sýndi hvorki áhrif á lengd QT/QTc bilsins né nein önnur bil á hjartalínuríti af skömmtum sem voru allt að 2,25 mg. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram á hjartsláttartíðni, leiðni milli gátta og slegla eða endurskautun í hjarta.

Börn

Fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar:

Öryggi og verkun palonósetróns til notkunar í æð í stökum skömmtum sem voru 3 µg/kg og 10 µg/kg voru rannsökuð í fyrstu klínísku rannsókninni hjá 72 sjúklingum í eftirfarandi aldurshópum: >28 daga til 23 mánaða (12 sjúklingar), 2 til 11 ára (31 sjúklingur) og 12 til 17 ára (29 sjúklingar), sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum eða miklum uppköstum. Ekkert kom fram, hjá hvorugum skammtinum, sem benti til skorts á öryggi. Aðalbreytan með tilliti til verkunar var það hlutfall sjúklinga sem náði fullkominni svörun (skilgreint sem engin uppköst og engin notkun hjálparlyfja (rescue medication)) fyrstu 24 klst. eftir að meðferð með krabbameinslyfjum var hafin. Verkun eftir gjöf 10 µg/kg af palonósetróni var 54,1% samanborið við 37,1% verkun eftir gjöf 3 µg/kg.

Í annarri meginrannsókn á jafngildi (e. non-inferiority) var sýnt fram á verkun Aloxi til fyrirbyggjandi meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar hjá börnum með krabbamein, en samanburður var gerður á stakri innrennslisgjöf palonósetróns og gjöf ondansetróns í bláæð samkvæmt skammtaáætlun. Alls fengu 493 börn á aldrinum 64 daga til 16,9 ára krabbameinslyfjameðferð sem olli miðlungsmiklum (69,2%) eða mjög miklum (30,8%) uppköstum 10 µg/kg (að hámarki 0,75 mg) af palonósetróni, 20 µg/kg (að hámarki 1,5 mg) af palonósetróni eða ondansetrón (3 x 0,15 mg/kg, heildarskammt að hámarki 32 mg) 30 mínútum fyrir upphaf uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferðar í lotu 1. Flestir sjúklinganna í öllum meðferðarhópunum höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður (78,5%). Uppsöluvaldandi krabbameinslyfin sem voru gefin voru doxórúbísín, cýklófosfamíð (<1.500 mg/m²), ifosfamíð, cisplatín, daktínómýsín, karbóplatín og daunorúbísín. Viðbótarmeðferð með barksterum, þ.m.t. dexametasóni, var gefin með krabbameinslyfjunum hjá 55% sjúklinga. Aðalendapunktur verkunar var fullkomin svörun (e. Complete Response (CR)) í bráðafasa í fyrstu lotu krabbameinslyfjameðferðar, sem var skilgreind sem engin uppköst, barnið kúgast ekki og engin notkun hjálparlyfja á fyrstu 24 klst. eftir að krabbameinslyfjameðferð hefst. Verkun byggðist á að sýna fram á jafngildi palonósetróns til notkunar í bláæð og ondansetróns til notkunar í bláæð. Skilyrðum fyrir jafngildi var fullnægt ef lægri mörk 97,5% öryggisbils fyrir mismuninn á tíðni fullkominnar svörunar við palonósetróni til notkunar í bláæð mínus ondansetróni til notkunar í bláæð var stærri en -15%. Í hópunum sem fengu 10 µg/kg, 20 µg/kg af palonósetróni eða ondansetrón var hlutfall sjúklinga með CR_{0-24klst.} 54,2%, 59,4% og 58,6%. Vegna þess að 97,5% öryggisbilið (Mantel-Haenszel próf aðlagð að lagskiptingu) fyrir mismun á CR_{0-24klst.} milli palonósetróns 20 µg/kg og ondansetróns var [-11,7%; 12,4%], var 20 µg/kg skammturinn af palonósetróni jafngildur ondansetróni.

Þó að þessi rannsókn hafi sýnt að börn þurfi stærri skammt af palonósetróni en fullorðnir til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja er öryggi notkunar lyfsins í samræmi við staðfest öryggi hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Upplýsingar um lyfjahvörf eru í kafla 5.2.

Fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð:

Tvær rannsóknir voru gerðar hjá börnum. Gerður var samanburður á öryggi og verkun palonósetróns til notkunar í æð í stökum skömmtum sem voru annars vegar 1 µg/kg og hins vegar 3 µg/kg í fyrstu klínísku rannsókninni sem tók til 150 sjúklinga í eftirfarandi aldurshópum: >28 daga til 23 mánaða (7 sjúklingar), 2 til 11 ára (96 sjúklingar) og 12 til 16 ára (47 sjúklingar), sem gengust undir fyrirfram áætlaða aðgerð. Ekkert kom fram, af hvorugum skammtinum, sem benti til skorts á öryggi. Hlutfall sjúklinga án uppkasta 0–72 klst. eftir aðgerð var svipað eftir gjöf 1 µg/kg og eftir gjöf 3 µg/kg af palonósetróni (88% samanborið við 84%).

Hin rannsóknin var fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn, gerð á samhliða hópum með stökum skömmtum af virku samanburðarlyfi og tveimur lyfleysum til að meta jafngildi. Samanburður var gerður á palonósetróni til notkunar í bláæð (1 µg/kg, að hámarki 0,075 mg) og ondansetróni til notkunar í bláæð. Alls tóku 670 börn sem gengust undir skurðaðgerð þátt í rannsókninni. Þau voru á aldrinum 30 daga til 16,9 ára. Aðalendapunktur verkunar, fullkomin svörun (fullkomin svörun: engin uppköst, barnið kúgast ekki, og engin hjálparlyf við ógleði og uppköstum) á

fyrstu 24 klukkustundunum eftir aðgerð, náðist hjá 78,2% sjúklinga í hópnum sem fékk palonósetrón og 82,7% í hópnum sem fékk ondansetrón. Með tilliti til fyrirfram skilgreindra marka fyrir jafngildi -10% var tölfræðilegt öryggisbil fyrir jafngildi samkvæmt Mantel-Haenszel prófi aðlöguðu að lagskiptingu, fyrir mismun á aðalendapunktinum, fullkominni svörun, [-10,5; 1,7%] og því var ekki sýnt fram á jafngildi. Engar nýjar aukaverkanir komu fram í meðferðarhópnum.

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast palonósetrón vel og er heildaraðgengi þess 97%. Eftir staka skammta til inntöku, með því að nota sýrujafnaða lausn, voru meðalhámarksþéttni palonosetróns (C_{max}) og flatarmál undir blóðþéttiferli ($AUC_{0-\infty}$) í réttu hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 3,0 til 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hjá 36 heilbrigðum karlkyns og kvenkyns einstaklingum sem fengu stakan skammt af palonósetrón hylkjum, 500 míkrogrömm, til inntöku, var hámarksþéttni palonosetróns í plasma (C_{max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (meðaltal \pm staðalfrávik) og tíminn að hámarksþéttni (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ klukkustundir. Hjá kvenkyns einstaklingum ($n=18$), var meðaltal AUC 35% hærra og meðaltal C_{max} 26% hærra en hjá karlkyns einstaklingum ($n=18$).

Hjá 12 krabbameinssjúklingum sem fengu stakan skammt af palonósetrón hylkjum 500 míkrogrömm, til inntöku, einni klukkustund fyrir krabbameinslyfjameðferð, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} $5,1 \pm 5,9$ klst. AUC var 30% hærra hjá krabbameinssjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Fiturík máltíð hafði hvorki áhrif á C_{max} né AUC palonosetróns til inntöku. Því má taka Aloxi hylki án tillits til máltíða.

Dreifing

Palonosetrón í ráðlögðum skammti dreifist mikið um líkamann og er dreifingarrúmmálið u.þ.b. 6,9-7,9 l/kg. U.þ.b. 62% af palonosetróni binst við plasmaprótín.

Umbrot

Palonosetrón útskilst eftir tveimur leiðum, u.þ.b. 40% útskiljast um nýrun og u.þ.b. 50% mynda tvö meginumbrotsefni sem hafa minna en 1% af 5HT₃-viðtakablokkandi verkun palonosetróns. *In vitro* rannsóknir á umbrotum hafa leitt í ljós að CYP2D6, og í minna mæli CYP3A4 og CYP1A2 ísóensím, taka þátt í umbrotum palonosetróns. Hins vegar eru klínískar lyfjahvarfabreytur ekki verulega frábrugðnar milli dræmra og mikilla umbrota CYP2D6-hvarfefna. Palonosetrón hvorki heftir né eflir cýtrókróm P450 ísóensím í klínískt marktækum styrkleika.

Brotthvarf

Eftir að sex heilbrigðir einstaklingar fengu stakan skammt, 750 míkrogrömm af [¹⁴C]-palonosetróni til inntöku, útskildust 85% til 93% af heildargeislavirkninni í þvagi og 5% til 8% í saur. Um það bil 40% af gefnum skammti útskildust óbreytt í þvagi. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu palonosetrón hylki, 500 míkrogrömm, var endanlegur helmingunartími ($t_{1/2}$) palonosetróns 37 ± 12 klukkustundir (meðaltal \pm staðalfrávik) og hjá krabbameinssjúklingum var $t_{1/2}$ 48 ± 19 klst. Eftir stakan skammt af palonosetri í bláæð, u.þ.b. 0,75 mg, var heildarúthreinsun palonosetróns hjá heilbrigðum einstaklingum 160 ± 35 ml/klst./kg (meðaltal \pm staðalfrávik) og nýrnaúthreinsun $66,5 \pm 18,2$ ml/klst./kg.

Lyfjahvörf í afmörkuðu þýði

Aldraðir

Aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf palonosetróns. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta handa öldruðum sjúklingum.

Kynferði

Kynferði hefur ekki áhrif á lyfjahvörf palónósetróns. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta vegna kynferðis.

Börn

Lyfjahvarfafraðilegar upplýsingar um staka skammta af Aloxi til notkunar í bláæð fengust hjá undirhópi barna með krabbamein (n=280) sem fengu 10 µg/kg eða 20 µg/kg. Þegar skammturinn var aukinn úr 10 µg/kg í 20 µg/kg hækkaði AUC-gildi í réttu hlutfalli við skammtinn. Eftir gjöf staks 20 µg/kg skammts af Aloxi sem gefinn var með innrennsli í bláæð var hámarksþéttni í plasma (C_T), sem skráð var í lok 15 mínútna innrennslisgjafar, mjög breytileg hjá öllum aldurshópum en hafði tilhneigingu til að vera lægri hjá sjúklingum <6 ára en hjá eldri börnum. Miðgildi helmingunartíma var 29,5 klst. í öllum aldurshópum í heild og var á bilinu 20 til 30 klst. í öllum aldurshópum eftir gjöf 20 µg/kg.

Heildarúthreinsun úr líkamanum (l/klst./kg) hjá sjúklingum 12 til 17 ára var svipuð og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Enginn sýnilegur munur er á dreifingarrúmmáli þegar það er gefið upp í l/kg.

Tafla 2: Lyfjahvarfabreytur hjá börnum með krabbamein eftir gjöf 20 µg/kg af Aloxi með innrennsli í bláæð á 15 mínútum og hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein sem fengu 3 µg/kg og 10 µg/kg skammta af palónósetróni með inndælingu í bláæð (e. bolus).

	Börn með krabbamein ^a				Fullorðnir krabbameinssjúklingar ^b	
	<2 ára	2 til <6 ára	6 til <12 ára	12 til <17 ára	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , klst.·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} , klst.	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
Úthreinsun ^c , l/klst./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)
Dreifingarrúmmál ^{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 Lyfjahvarfabreytur eru gefnar upp sem rúmfræðilegt meðaltal (breytileikastuðull) nema T_{1/2} sem er gefinn upp sem miðgildi.

^b Lyfjahvarfabreytur eru gefnar upp sem meðaltal (SD).

^c Úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá börnum var reiknað út frá þyngd hjá báðum hópnum í sameiningu, hópnum sem fékk 10 µg/kg og hópnum sem fékk 20 µg/kg. Hjá fullorðnum eru mismunandi skammtastærðir gefnar upp í yfirskrift hvers dálks.

^d Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er gefið upp fyrir krabbameinssjúk börn, en dreifingarrúmmál (V_Z) er gefið upp fyrir fullorðna.

Skert nýrnastarfsemi

Væg til meðalvæg skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf palónósetróns. Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi dregur úr útskilnaði um nýrun, en þó er heildarútskilnaður úr

Líkamanum hjá slíkum sjúklingum svipaður og hjá heilbrigðum mönnum. Ekki er þörf fyrir neina aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin gögn um lyfjahvörf eru fyrir hendi um sjúklinga sem undirgangast blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á heildarlíkamsúthreinsun palonósetróns miðað við heilbrigða einstaklinga. Þótt helmingunartími loka útskilnaðar og meðaldreifing palonósetróns um líkamann aukist hjá sjúklingum með alvarlega skerta starfsemi lifrar réttlætir það ekki minnkun skammts.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að palonósetrón, en þó aðeins ef styrkleikinn er mjög mikill, kunni að hamla jónagöngum sem tengjast afskautun og endurskautun og lengja hrifspennutímann.

Rannsóknir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa varðandi þungun, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aðeins eru fyrir hendi takmörkuð gögn um dýrarrannsóknir varðandi efnisflutning um fylgju (sjá kafla 4.6).

Palonósetrón veldur ekki stökkbreytingum. Stórir skammtar af palonósetróni (þar sem hver skammtur olli a.m.k. 15 sinnum meiri útsetningu en í mönnum), sem gefnir voru daglega í tvö ár ollu aukinni tíðni lifraræxla, innkirtlaæxla (í skjaldkirtli, heiladingli, briskirtli og nýrnahettumerg) og húðæxlum hjá rottum en ekki hjá músum.

Hvað liggur að baki er ekki vitað en vegna þess að stórir skammtar voru notaðir og þar sem Aloxi er ætlað til notkunar í einstök skipti hjá mönnum teljast þessar niðurstöður ekki marktækar varðandi klíníska notkun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Glýceról mónókaprýlókapróat (tegund I)

Polýglýceról oleat

Glýceról

Hreinsað vatn

Bútýlhýdroxýanísol

Hylkisskel:

Gelatín

Sorbitól

Glýceról

Títantvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýamíð/ál/PVC þynna sem inniheldur eitt eða fimm mjúk hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Aloxi stungulyf, lausn: Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Aloxi mjúk hylki: Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Aloxi 250 míkrogrömm stungulyf, lausn
Palonósetrón (sem hýdróklóríð)

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur 50 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).
Hvert hettuglas með 5 ml af lausn inniheldur 250 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig mannítól, tvínatríumedetat, natríumsítrat, Sítrónsýrueinhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð og saltsýru.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 x 5 ml hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Notist aðeins einu sinni.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal allri afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/306/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Aloxi 250 míkrogrömm stungulyf, lausn
Palonósetrón
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Aloxi 500 míkrogrömm mjúk hylki
Palonósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 500 míkrogrömm palonósetrón (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig sorbítól. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 mjúkt hylki
5 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aloxi 500 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aloxi 500 míkrogrömm mjúk hylki
Palonósetrón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Helsinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aloxi 250 míkrogrömm stungulyf, lausn Palonósetrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aloxi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Aloxi
3. Hvernig þér er gefið Aloxi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aloxi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aloxi og við hverju það er notað

Aloxi inniheldur virka efnið palonósetrón. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „serótónín (5HT₃) hemlar“.

Aloxi er notað hjá fullorðnum, unglimum og börnum eldri en 1 mánaðar gömlum til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við meðferð við krabbameini sem kallast krabbameinslyfjameðferð.

Það virkar með því að hamla virkni efnis sem kallast serótónín, sem getur valdið ógleði og uppköstum.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Aloxi

Ekki má nota Aloxi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir palonósetróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þér verður ekki gefið Aloxi ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Aloxi er notað ef:

- þú ert með þarmastíflu eða hefur áður verið með endurtekna hægðatregðu.
- þú hefur verið með hjartasjúkdóm eða ef hjartasjúkdómar eru í fjölskyldunni, eins og breytingar á hjartsláttartakti („QT lenging“).
- um er að ræða truflun á jafnvægi blóðsalta sem þú hefur ekki fengið meðferð við, svo sem kalíums og magnesíums.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Aloxi.

Notkun annarra lyfja samhliða Aloxi

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Láttu sérstaklega vita ef þú tekur eftirfarandi lyf:

Lyf við þunglyndi eða kvíða

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur lyf við þunglyndi eða kvíða, þar á meðal:

- Lyf sem kallast sértækir serótónín endurupptökuhemlar eins og flúoxetín, paroxetín, sertralín, flúvoxamín, cítalópram og escítalópram.
- Lyf sem kallast sértækir serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar eins og venlafaxín og duloxetín (getur leitt til myndunar serótónínheilkennis og skal nota með varúð).

Lyf sem geta haft áhrif á hjartsláttinn

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur lyf sem hafa áhrif á hjartsláttinn, það er vegna þess að þau geta valdið hjartsláttartruflunum þegar þau eru tekin með Aloxi. Þar á meðal:

- lyf við hjartavandamálum, eins og amíódarón, níkardípín og kínídín
- lyf við sýkingum, eins og moxifloxasín og eryþrómýsín
- lyf við alvarlegum geðsjúkdómum, eins og halóperídól, klórprómazín, quetíapín og tíórídazín
- lyf við ógleði og uppköstum sem kallast domperídón.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Aloxi. Það er vegna þess að þessi lyf gætu valdið hjartsláttartruflunum ef þau eru tekin með Aloxi.

Meðganga

Ef þú ert eða telur að þú gætir verið þunguð, gefur læknirinn þér ekki Aloxi nema hann telji augljósa nauðsyn á því. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Aloxi gæti skaðað barnið.

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið þetta lyf ef þú ert eða telur að þú gætir verið þunguð.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Aloxi skilst út í brjóstamjólki.

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður þér er gefið þetta lyf ef þú hefur barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli eða þreytu eftir að þér hefur verið gefið lyfið. Ef það gerist, áttu ekki að aka eða nota tæki eða vélar.

Aloxi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig þér er gefið Aloxi

Að jafnaði gefur læknir eða hjúkrunarfræðingur Aloxi.

- Þér verður gefið lyfið u.þ.b. 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferð er gefin.

Fullorðnir

- Ráðlagður skammtur af Aloxi er 250 míkrogrömm.
- Það er gefið með inndælingu í bláæð.

Börn og ungt fólk (á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára)

- Læknirinn ákveður réttan skammt með tilliti til líkamsþyngdar.
- Hámarksskammtur er 1.500 mikrógrömm.
- Aloxi verður gefið sem dreypi (hæg inndæling í bláæð).

Ekki er mælt með því að þér sé gefið Aloxi dagana eftir krabbameinslyfjameðferð nema þú eigir að fá aðra lotu af krabbameinslyfjameðferð.

Leitaðu til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir af þessu lyfi:

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn tafarlaust vita ef vart verður við einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- ofnæmisviðbrögð, einkennin geta m.a. verið þroti í vörum, andliti, tungu eða koki, erfiðleikar við öndun eða yfirlið, einnig geta komið fram upphleypt húðútbrot með kláða (ofsakláði). Þetta kemur örsjaldan fyrir: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef vart verður við einhverja af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn vita ef vart verður við einhverja af neðangreindum aukaverkunum:

Fullorðnir

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur, sundl
- hægðatregða, niðurgangur.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- litabreytingar eða útvíkkun bláæða
- óvenjulega mikil vellíðan eða kvíðatilfinning
- syfja eða erfiðleikar með svefn
- minnkuð matarlyst eða lystarleysi
- máttleysi, þreyta, hiti eða flensulík einkenni
- dofi, sviði, eða náladofi í húð
- húðútbrot með kláða
- sjónskerðing eða erting í augum
- ferðaveiki
- suð fyrir eyrum
- hiksti, vindgangur (uppbemba), munnþurrkur eða meltingartruflanir
- kviðverkir (magaverkir)
- erfiðleikar við að kasta vatni (hafa þvaglát)
- liðverkir.

Láttu lækninn vita ef vart verður við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Sjaldgæfar aukaverkanir sem fram koma á prófunum: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- hár eða lágur blóðþrýstingur

- óeðlileg hjartsláttartíðni eða ófullnægjandi blóðflæði til hjartans
- óeðlilega há eða lág gildi kalíums í blóði
- há blóðsykur eða sykur í þvagi
- lág kalsíumgildi í blóði
- há gildi litarefnisins bílirúbíns í blóði
- há gildi ákveðinna lifrarensíma
- breytingar á hjartalínuriti (QT lenging).

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- sviði, verkur eða roði á stungustað.

Börn og ungt fólk

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- sundl
- rykkjóttar líkamshreyfingar
- óeðlilegur hjartsláttur
- hósti eða mæði
- blóðnasir
- húðútbrot með kláða eða ofsakláði
- hiti
- verkur á innrennslisstað.

Láttu lækninn vita ef vart verður við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aloxi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Notist aðeins einu sinni. Farga ber ónotaðri lausn.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aloxi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er palonósetrón (sem hýdróklóríð). Hver ml af lausn inniheldur 50 míkrogrömm af palonósetróni. Í hverju hettuglasi með 5 ml af lausn eru 250 míkrogrömm af palonósetróni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, tvínatrímedetat, natríumsítrat, sítrónsýrueinhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð og saltsýra.

Lýsing á útliti Aloxi og pakningastærðir

Aloxi stungulyf, lausn, er tær, litlaus lausn í pakningu með einu hettuglasi úr gleri af gerð I með klóróbútýlsilíkón-gúmmítappa og álloki, sem inniheldur 5 ml af lausn. Í hverju hettuglasi er einn skammtur.

Hver pakning inniheldur 1 hettuglas með 5 ml af lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Aloxi 500 míkrogrömm mjúk hylki Palonósetrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aloxi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aloxi
3. Hvernig nota á Aloxi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aloxi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aloxi og við hverju það er notað

Aloxi inniheldur virka efnið palonósetrón. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „serótónín (5HT₃) hemlar“.

Aloxi er notað hjá fullorðnum til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við meðferð við krabbameini sem kallast krabbameinslyfjameðferð.

Það virkar með því að hamla virkni efnis sem kallast serótónín, sem getur valdið ógleði og uppköstum.

2. Áður en byrjað er að nota Aloxi

Ekki má nota Aloxi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir palonósetróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Þú mátt ekki nota Aloxi ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur þetta lyf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Aloxi er notað ef:

- þú ert með þarmastíflu eða hefur áður verið með endurtekna hægðatregðu.
- þú hefur verið með hjartasjúkdóm eða ef hjartasjúkdómar eru í fjölskyldunni, eins og breytingar á hjartslætti („QT lenging“).
- um er að ræða truflun á jafnvægi blóðsalta sem þú hefur ekki fengið meðferð við, svo sem kalíums og magnesíums.

Börn

Ekki má gefa börnum þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Aloxí

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Láttu sérstaklega vita ef þú tekur eftirfarandi lyf:

Lyf við þunglyndi eða kvíða

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur lyf við þunglyndi eða kvíða, þar á meðal:

- lyf sem kallast sértækir serótónín endurupptökuhemlar eins og flúoxetín, paroxetín, sertralín, flúvoxamín, cítalópram og escítalópram
- lyf sem kallast sértækir serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar eins og venlafaxín og duloxetín (getur leitt til myndunar serótónínheilkennis og skal nota með varúð).

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Aloxí.

Lyf sem geta haft áhrif á hjartsláttinn

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur lyf sem hafa áhrif á hjartsláttinn, það er vegna þess að það geta valdið hjartsláttartruflunum þegar þau eru tekin með Aloxí. Þar á meðal:

- lyf við hjartavandamálum, eins og amíódarón, níkardípín og kínídín
- lyf við sýkingum, eins og moxifloxacín og erytrómýsín
- lyf við alvarlegum geðsjúkdómum eins og halóperídól, klórprómazín, quetíapín og tíórídazín
- lyf við ógleði og uppköstum sem kallast domperídón.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar Aloxí, það er vegna þess að þessi lyf gætu valdið hjartsláttartruflunum ef þau eru tekin með Aloxí.

Meðganga

Ef þú ert eða telur að þú gætir verið þunguð gefur læknirinn þér ekki Aloxí nema hann telji augljósa nauðsyn á því. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Aloxí gæti skaðað barnið.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þetta lyf er notað, ef þú ert eða telur að þú gætir verið þunguð.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Aloxí skilst út í brjóstamjólk.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar þetta lyf ef þú hefur barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli eða þreytu eftir að þú hefur tekið lyfið. Ef það gerist, áttu ekki að aka eða nota tæki eða vélar.

Aloxí inniheldur sorbítól og getur innihaldið örlítið magn af soja

Þetta lyf inniheldur 7 mg af sorbítóli (tegund sykurs) í hverju hylki. Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir sumum tegundum sykurs, skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf.

Aloxí getur innihaldið örlítið magn af lesitíni úr soja. Ef þú ert með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja máttu ekki taka lyfið. Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum um ofnæmisviðbrögð. Slík einkenni geta verið ofsakláði, útbrot, kláði, erfiðleikar við öndun eða kyngingu, þroti í munni, andliti, vörum, tungu eða koki og stundum blóðþrýstingsfall.

3. Hvernig nota á Aloxi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er eitt hylki (500 míkrogrömm).
- Að jafnaði muntu taka hylkið u.þ.b. 60 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin er gefin.
- Taka má lyfið með eða án matar.

Ekki er mælt með því að taka Aloxi dagana eftir krabbameinslyfjameðferð nema þú eigir að fá aðra lotu af krabbameinslyfjameðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir tekið meira Aloxi en þú átt að gera, skaltu tafarlaust láta lækinn vita af því.

Ef gleymist að taka Aloxi

Ólíklegt er að þú gleymir að taka lyfið. Hins vegar, ef þú telur að þú hafir gleymt að taka skammtinn, skaltu tafarlaust láta lækinn vita af því.

Ef hætt er að taka Aloxi

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækinn. Ef þú ákveður að taka ekki Aloxi (eða önnur svipuð lyf) er líklegt að þú finnur fyrir ógleði eða kastir upp af völdum krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir af þessu lyfi:

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- ofnæmisviðbrögð, einkennin geta m.a. verið þroti í vörum, andliti, tungu eða koki, erfiðleikar við öndun eða yfirlið, einnig geta komið fram upphleypt húðútbrot með kláða (ofsakláði). Þetta kemur örsjaldan fyrir: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverja af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita ef vart verður við einhverja af neðangreindum aukaverkunum:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- erfiðleikar með svefn
- mæði
- þroti í augum
- truflun á rafleiðni í hjarta
- hægðatregða
- ógleði
- aukning litarefnisins „bilirúbíns“ í blóði (vísbending um truflun á lifrarstarfsemi)
- vöðvaverkir.

Láttu lækninn vita ef vart verður við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aloxi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aloxi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er palonósetrón. Hvert hylki inniheldur 500 míkrogrömm af palonósetróni (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru glýceról monókaprýlókapróat (tegund I), polyglýceról oleat, glýceról, hreinsað vatn, bútýlhýdroxýanísol, gelatín, sorbitól, títantvíoxíð.

Lýsing á útliti Aloxi og pakkningastærðir

Aloxi 500 míkrogramma hylki eru slétt, ljósbrún, ógegnisæ, kringlótt eða ílöng mjúk hylki, fyllt með tærri gulleitri lausn. Þau eru afgreidd í pólýamíð/ál/PVC þynnum sem innihalda eitt eða fimm hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>