

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

ALOXI

АЛОКСИ

2. Количествен и качествен състав

1 ml разтвор съдържа 50 micrograms palonosetron (под формата на хидрохлорид).

Всеки флакон от 5 ml разтвор съдържа 250 micrograms palonosetron (под формата на хидрохлорид).

За помощните вещества, виж 6.1

3. Лекарствена форма

Разтвор инжекционен.

Прозрачен, безцветен разтвор.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Aloxi е показан за:

Превенция на силно гадене и повръщане, индуцирано от висока и умерена еметогенна противотуморна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За интравенозно приложение.

Възрастни:

250 micrograms palonosetron се прилага еднократно около 30 минути преди започване на химиотерапия. Aloxi трябва да се инжектира за повече от 30 секунди.

Не се препоръчва повторно приложение на Aloxi в интервал, по-кратък от 7 дни.

Ефективността на Aloxi в превенцията на гадене и повръщане, индуцирани от висока еметогенна химиотерапия, може да бъде повишена с приложение на кортикостероиди непосредствено преди химиотерапия.

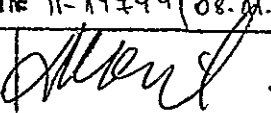
Пациенти в напреднала възраст:

Не е необходимо регулиране на дозировката при пациенти в напреднала възраст.

Деца и юноши:

Приложението при пациенти под 18 годишна възраст не е препоръчително, преди да са налични допълнителни данни.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-17444/08.11.06	
703/19.09.06	



Не е необходимо регулиране на дозировката при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Не е необходимо регулиране на дозировката при пациенти с нарушена функция на бъбреците.

Няма данни за пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като palonosetron може да увеличи времето за преминаване през дебелите черва, то пациенти имали запек или пък със симптоми на остра чревна обструкция, трябва внимателно да се наблюдават по време на приложение. Съобщени са два случая на запек със запущване свързани с palonosetron 750 micrograms, при които се е наложила хоспитализация.

При всички наблюдавани дозови нива, palonosetron не води до клинично значимо увеличаване на QTc интервала. Въпреки това, както и другите 5-HT₃ антагонисти, необходимо е внимание при едновременната употреба на palonosetron и лекарствени средства, увеличават QT интервала, както и при пациенти, които имат или биха могли да развият удължаване на QT интервала.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Palonosetron основно се метаболизира от CYP2D6, с минимална намеса на CYP3A4 и CYP1A2 изоензими. Въз основата на проведени *in vitro* клинични проучвания, palonosetron не инхибира или индуцира цитохром P450 изоензим в клинично значими концентрации.

Хемиотерапевтични агенти: в предклинични проучвания, palonosetron не инхибира антигуморната активност на 5 проучени хемиотерапевтични агента (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин и митомицин C).

Метоклопрамид: в клиничните проучвания не бяха показани значими фармакокинетични взаимодействия между единична интравенозна доза на palonosetron и устойчиви нива на концентрация на перорално приет метоклопрамид, който е CYP2D6 инхибитор.

CYP2D6 индуктори и инхибитори: повечето от фармакокинетичните анализи показват, че няма значителен ефект върху palonosetron клирънс при едновременна употреба с CYP2D6 индуктори (дексаметазон и рифампицин) и инхибитори (включително амиодарон, целикоксиб, хлорпромазин, циметидин, доксорубин, флуоксетин, халоперидол, пароксетин, куинидин, ранитидин, ритонавир, сертралин или тербинафин).

Кортикостероиди: приложението на palonosetron и кортикостероиди е безопасно.

Други лекарствени продукти: приложението на palonosetron и аналгетици, антиеметици/антинаузианти, антиспазмолитици и антихолинергици е безопасно.

4.6 Бременност и кърмене



Проведените при животни проучвания не показват директни или индиректни увреждания по отношение на бременността, ембрионалното развитие, раждането или постнаталното развитие. По отношение на плаценталния трансфер са налични ограничени данни (виж точка 5.3).

Няма опити относно влиянието на palonosetron върху бременността при човека, затова той не бива да се използва при бременни жени, освен ако не се приеме за наложително от лекуващия лекар. Тъй като няма данни относно екскрецията на palonosetron в майчиното мляко, кърменето трябва да бъде преустановено по време на терапията.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани изследвания за установяване влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

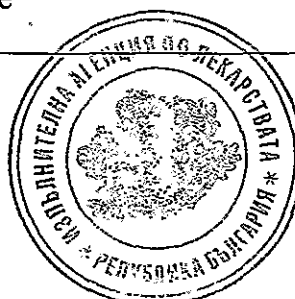
Тъй като palonosetron може да индуцира замаяване, сънливост, умора, пациентите трябва да внимават при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клинични проучвания при дози от 250 micrograms (общо 633 пациента) най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани в някаква степен с Aloxi, са главоболие (9%) и запек (5%).

В клиничните проучвания са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, имащи вероятност да са свързани с Aloxi. Те са класифицирани като чести (между 1% и 10%) или нечести (между 0.1% и 1%).

Органи и системи	Често срещани НЛР ($>1/100$ до $1/10$)	Редки НЛР ($>1/1.000$ до $<1/100$)
Нарушения в метаболизма и храненето		хиперкалемия, нарушения в метаболизма, хипокалцемия, анорексия, хипергликемия, липса на апетит
Психиатрични нарушения		безпокойство, еуфория
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	сънливост, безсъние, парастезия, хиперсомния, периферна сетивна невропатия
Нарушения на зрението		възпаление на очите, намалено зрение
Възпаление на лабиринта на вътрешното ухо и нарушения на слуха		шум и болка в ушите
Сърдечни нарушения		тахикардия, брадикардия, екстрасистоли, миокардиална исхемия, синусна тахикардия, суправентрикуларни екстрасистоли
Нарушения на съдовата система		ниско и високо кръвно налягане, обезцветяване на вените, разширяване на кръвоносните съдове
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения		хълцане



Гастроинтесинални нарушения	Запек, диария	диспепсия, болка в коремната и надкоремната област, сухота в устата, събиране на газове
Чернодробно-жлъчни нарушения		хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		алергични дерматити, обриви придружени от сърбеж
Нарушения на мускулоскелетната и съединителна тъкан		артралгия
Нарушения на бъбречната функция и уринирането		задържане на урина, гликосурия
Общи нарушения и такива, в областта на третиране		слабост, треска, умора, чувство на горещина, неразположение подобно на инфлуенца
Изследвания		повишена трансаминаза, хипокалемия, удължена QT електрокардиограма

В пост-маркетинговия опит са наблюдавани много редки случаи (<1/10,000) на реакции на свръхчувствителност около мястото на инжектиране (парене, втвърдяване, дискомфорт и болка).

4.9 Предозиране

Няма данни за случаи на предозиране.

В клиничните проучвания са наблюдавани дози, ~~до~~ ^{до} високи от 6 mg. Най-високата група приложени дози показва подобна честота на проявени нежелани лекарствени реакции сравнени с други групи дози и не е наблюдавана зависимост между дозата и проявата на НЛР. В редките случаи на предозиране с Aloxi е необходимо да се положат поддържащи грижи. Не са представени проучвания при диализа, но все пак поради големия обем на разпространение, диализата не е приложима като ефективно лечение при предозиране с Aloxi.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармацевтична група: антиеметични и антинаузанти, серотонин (5 HT₃) антагонисти
АТС код: A04AA05

Palonosetron е селективен високо-афинитетен рецептор антагонист на 5HT₃ рецептора.

В две рандомизирани двойни проучвания на сляпо с общ брой от 1,132 пациента, подложени на умерена еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, карбоплатин, циклофосфамид $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$ и доксорубидин $> 25 \text{ mg/m}^2$, palonosetron 250 micrograms и 750 micrograms, бяха сравнени с ондасетрон 32 mg (4 часа полуживот) или dolasetron 100 mg (7.3 часа полуживот), приети интравенозно в Ден 1, без дексаметазон.

В две рандомизирани двойни проучвания на сляпо с общ брой от 667 пациента, подложени на силна еметогенна химиотерапия, включваща цисплатин $\geq 60 \text{ mg/m}^2$,



циклофосфамид $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$ и дикарбазин, palonosetron 250 micrograms и 750 micrograms, са сравнени с ондасетрон 32 mg, приети интравенозно в Ден 1. Дексаметазон е приет профилактично преди химиотерапия при 67 % от пациентите.

Основните проучвания не са предназначени да оценят ефикасността на palonosetron, отделен в началото при повръщане и гадене. Антиеметичното действие е наблюдавано в продължение на 0-24 часа, 24-120 часа и 0-120 часа. Резултатите от изследванията на умерена еметогенна химиотерапия и тези на силна еметогенна химиотерапия са обобщени в следните таблици.

Palonosetron е не по-малко активен от сравнимите продукти в острата фаза на повръщането, както при умерени, така и при тежки емези.

Въпреки че, сравнителната ефективност на palonosetron в множество цикли не е показана в контролирани сравнителни изследвания, 875 пациенти включени в трите фази 3 изследвания продължиха в отворени проучвания и са третирани с palonosetron 750 micrograms в до 9 допълнителни цикъла химиотерапия. Общата безопасност е поддържана по време на всички цикли.

Таблица 1: Процент пациенти^a, според третираната група и фазата проучване на Умерена Еметогенна Химиотерапия в сравнение с ondansetron

	Aloxi 250 micrograms (n=189)	Ondastron 32 milligrams (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Обща оценка (без повръщане и без прекратяване на лечението)				97.5% CI^b
0-24 часа	81.0	68.6	12.4	[1.8%, 22.8%]
24-120 часа	74.1	55.1	19.0	[7.5%, 30.3%]
0-120 часа	69.3	50.3	19.0	[7.4%, 30.7%]
Обща оценка (Обща оценка и само леко гадене)				p-value^c
0-24 часа	76.2	65.4	10.8	Няма данни
24-120 часа	66.7	50.3	16.4	0.001
0-120 часа	63.0	44.9	18.1	0.001
Без повръщане (по скалата на Ликерт)				p-value^c
0-24 часа	60.3	56.8	3.5	Няма данни
24-120 часа	51.9	39.5	12.4	Няма данни
0-120 часа	45.0	36.2	8.8	Няма данни

^a Целева група

^b Проучването цели да покаже неинфериорност. По-ниското равнище от - 15% показва неинфериорността на Aloxi и сравнявания с него

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0.05$.



Таблица 2: Процент пациенти^a, според третираната група и фазата проучване на Умерена Еметогенна Химиотерапия в сравнение с dolasetron

	Aloxi 250 microgr. (n=185) %	Dolasetron 32 milligrams (n=191) %	Delta %	
Обща оценка (без повръщане и без прекратяване на лечението)			97.5% CI^b	
0-24 часа	63.0	52.9	10.1	[-1.7%, 21.9%]
24-120 часа	54.0	38.7	15.3	[3.4%, 27.1%]
0-120 часа	46.0	34.0	12.0	[0.3%, 23.7%]
Обща оценка (Обща оценка и само леко гадене)			p-value^c	
0-24 часа	57.1	47.6	9.5	Няма данни
24-120 часа	48.1	36.1	12.0	0.018
0-120 часа	41.8	30.9	10.9	0.027
Без повръщане (по скалата на Ликерт)			p-value^c	
0-24 часа	48.7	41.4	7.3	Няма данни
24-120 часа	41.8	26.2	15.6	0.001
0-120 часа	33.9	22.5	11.4	0.0014

^a Целева група

^b Проучването цели да покаже неинфериорност. По-ниското равнище от – 15% показва неинфериорността на Aloxi и сравнявания с него

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

Таблица 3: Процент пациенти^a, според третираната група и фазата проучване на Силна Еметогенна Химиотерапия в сравнение с ondasetron

	Aloxi 250 microgr. (n=223) %	Ondasetron 32 milligrams (n=221) %	Delta %	
Обща оценка (без повръщане и без прекратяване на лечението)			97.5% CI^b	
0-24 часа	59.2	57.0	2.2	[-8.8%, 13.1%]
24-120 часа	45.3	38.9	6.4	[-4.6%, 17.3%]
0-120 часа	40.8	33.0	7.8	[-2.9%, 18.5%]
Обща оценка (Обща оценка и само леко гадене)			p-value^c	
0-24 часа	56.5	51.6	4.9	Няма данни
24-120 часа	40.8	35.3	5.5	Няма данни
0-120 часа	37.7	29.0	8.7	Няма данни
Без повръщане (по скалата на Ликерт)			p-value^c	
0-24 часа	53.8	49.3	4.5	Няма данни



24-120 часа	35.4	32.1	3.3	Няма данни
0-120 часа	33.6	32.1	1.5	Няма данни

^a Целева група

^b Проучването цели да покаже неинфериорност. По-ниското равнище от – 15% показва неинфериорността на Aloxi и сравнявания с него

^c Chi-square тест. Ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При проследяване на интравенозното приложение, последвано от бавно елиминиране от тялото със среден терминален елиминационен полуживот от приблизително 40 часа. Средните нива на максимална плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата на концентрация/време (AUC₀₋) обикновено са дози, пропорционални на тези от порядъка на 0.3-90µg в здрави и болни от рак хора.

Разпределение

В препоръчани дози palonosetron се разпределя широко в тялото с обем на разпределение приблизително от 6.9 до 7.9 l/kg. Около 62% от palonosetron се свързва с плазма протеините.

Метаболизъм

Palonosetron се елиминира по два начина, около 40 % през бъбреците и около 50 % се метаболизира до два основни метаболита, съдържащи по-малко от 1 % 5HT₃ активност на рецептор антагониста на palonosetron. Проучванията *In vitro* на метаболизма показват, че CYP2D6 и до незначителна степен, CYP3A4 и CYP3A2 изоензими са включени в метаболизма на palonosetron. Все пак, клиничните фармакокинетични параметри нямат особена разлика между незначителните и обширните метаболитатори на CYP2D6 субстрати. Palonosetron не инхибира или индуцира цитохром P450 изоензимите в съответни клинични концентрации.

Отделяне

След единична интравенозна доза от 10 mg/kg [¹⁴C]-palonosetron, около 80 % от дозата се отделя за 144 часа в урината, като съдържанието на palonosetron е около 40 % от приетата доза, под формата на непроменено активно вещество. След единичен интравенозен прием при здрави индивиди тоталният телесен клирънс на palonosetron е 173 ± 73 ml/min и бъбречния клирънс е 53 ± 29 ml/min. Ниското ниво на изчистване от организма и големия обем на разпределение се отразяват на крайния период на елиминационен полуживот в плазмата след около 40 часа. При 10 % от пациентите средният елиминационен полуживот е по-голям от 100 часа.

Фармакокинетични свойства при отделни популации

Възрастни: възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на palonosetron. Не е необходимо редуциране на дозировката при възрастни пациенти.



Пол: Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на palonosetron. Не е необходимо редуциране на дозировката в зависимост от пола на пациента.

Деца: Няма фармакокинетични данни за пациенти под 18 годишна възраст.

Бъбречна недостатъчност: Леката до умерена бъбречна недостатъчност не оказва значимо влияние върху фармакокинетичните параметри на palonosetron. Тежката бъбречна недостатъчност намалява бъбречния клирънс, и въпреки това изчистването на организма при такива пациенти е подобно на това при здрави индивиди. Не е необходима промяна на дозировката при пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност. Няма налични данни за пациенти на хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност: Чернодробната недостатъчност не оказва значимо влияние върху изчистването на организма от palonosetron, сравнено с това при здрави субекти. Въпреки, че терминалният елиминационен полуживот и слабо системно експониране на palonosetron, е увеличен при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, това не е основание за намаляване на дозата

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични ефекти са наблюдавани само при пациенти отчели задоволително свръх максималното експониране индикиращо малка адекватност към клиничното приложение. Нито едно клинично проучване не показва, че palonosetron, освен в много високи концентрации, може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и увеличаващи потенциалното действие.

Изследванията при животни по време на бременност не показват директно или индиректно действие, увреждащо плода, ембрионалното развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията при животни има ограничени сведения, отнасящи се до плацентарния трансфер (виж точка 4.6).

Palonosetron не е мутагенен. Високи дози palonosetron (всяка равняваща се на поне 30 пъти терапевтичната доза при хората), прилагани дневно в продължение на период от две години, води до повишена опасност от тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната област) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки. Споменатите механизми не са изцяло разбрани, но поради приложените високи дозировки и след като Aloxi е показан за еднократно приложение при хора, то тези открития се смятат за незначителни при клинична употреба.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните съставки и техните количества

Mannitol

Disodium edetate

Sodium citrate

Citric acid monohydrate

Water for injection

Sodium hydroxide solution

Hydrochloric acid solution



6.2 Физико-химични несъвместимости

Лекарственият продукт не бива да се смесва с други лекарствени средства.

6.3 Срок на годност

3 години

След като веднъж се отвори, то всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия за съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съклен флакон тип I, снабден с хлоробутил силиконов стопер и алуминиева капачка.
Достъпно в опаковки от 1 флакон, съдържащи 5 ml разтвор.

6.6 Препоръки при употреба

Само за персонална употреба, всяка неупотребена част трябва да се изхвърли.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЦСЦ Фармасютикъл Лтд - България ЕООД
Ул. Асен Йорданов 10, София - 1592

9. Номер на разрешението за употреба

10. Дата на последна редакция на текста

01.2006 г.

