

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aloxi 500 micrograme capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți):

Fiecare capsulă conține sorbitol 7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Aloxi trebuie utilizat numai înaintea administrării chimioterapiei.

Doze

Adulți

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

Populația vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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

Mod de administrare

Orală.

Aloxi poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente chimioterapice

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

Metoclopramida

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

Inductori și inhibitori ai CYP2D6

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

Corticosteroizi

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

Medicamente serotonergice (de exemplu ISRS și IRSN)

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

Alte medicamente

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul palonosetronului asupra fertilității.

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

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

4.8 Reacții adverse

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

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

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

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

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

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

^a Cohortă în intenție de tratament

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

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

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

Copii și adolescenți

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV):

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

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

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (PONV):

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

Farmacocinetica în cadrul grupurilor speciale de pacienți

Vârstnici

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

Sex

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

Copii și adolescenți

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

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

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

	Pacienți copii și adolescenți cu cancer ^a				Pacienți adulți cu cancer ^b	
	<2 ani	2 și <6 ani	6 și <12 ani	12 și <17 ani	3,0 μ g/kg	10 μ g/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
ASC _{0-∞} , ore μ g/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , ore	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/oră/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volum de distribuție ^{c, d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Parametrii farmacocinetici, exprimați ca medie geometrică (CV) cu excepția t_{1/2}, care este exprimat prin valori mediane.

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

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

^d Pentru pacienții copii și adolescenți cu cancer este raportat Vss, în timp ce pentru pacienții adulți cu cancer este raportat Vz.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Glicerol monocaprilcaproat (tip I)
Poliglicerol oleat
Glicerină
Apă purificată
Butilhidroxianisol

Învelișul capsulei:

Gelatină
Sorbitol
Glicerină

Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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