

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALOXİ 250 mikrogram/5 ml İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml solüsyon 50 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.

Her bir ALOXİ 5 ml'lik solüsyon çözelti flakonu, 250 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler: mannitol, disodyum edetat, sodyum sitrat, sitrik asit monohidrat ve enjeksiyonluk su, sodyum hidroksit solüsyonu ve hidroklorik asit solüsyonu'dur.

5 ml'lik çözeltide;

Mannitol.....207,5 mg

Disodyum edetat.....2,5 mg

Sodyum sitrat.....18,5 mg

Sodyum hidroksit..... k.m (pH ayarlayıcı olarak kullanılır.)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk solüsyon

Berrak, renksiz solüsyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

ALOXİ;

- İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde
- Orta derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji:

ALOXİ tek bir intravenöz bolus olarak, kemoterapi başlamadan yaklaşık 30 dakika önce uygulanır.

ALOXİ'nin ileri derecede emetojenik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önleme etkinliği, kemoterapiden önce uygulanan bir kortikosteroid ilavesi yoluyla arttırılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

7 gün içinde ALOXİ 'nin tekrarlama dozu önerilmez.

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım içindir. ALOXİ 30 saniye içinde enjekte edilmelidir.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalize devam eden son safha böbrek hastaları için herhangi bir veri yoktur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik Popülasyon: Daha fazla veri elde edilinceye dek, 18 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik Popülasyon: Yaşlılarda hiçbir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Palonosetron kalın barsak geçiş zamanını arttırabileceğinden, konstipasyon hikayesi olan ya da subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar uygulama sonrası takip edilmelidir. Palonosetron 750 mikrogram kullanımına bağlı ile bağlantılı olarak, hastane bakımı gerektiren fekal etkili iki konstipasyon vakası rapor edilmiştir.

Test edilen tüm dozlarda, palonosetronun QTc aralığının uzamasına klinik açıdan herhangi bir etkisi yoktur. önemli QTc aralığının uzamasına neden olmamaktadır. Palonosetronun QT/QTc üzerine etkisini kanıtlayan kesin veriler için sağlıklı gönüllülerde ile QT/QTc ile ilgili bir çalışma yürütülmüştür. (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Ayrıca, diğer 5-HT₃ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, palonosetronun QT aralığını artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanımında veya QT aralığı uzaması olan veya QT aralığı uzaması oluşumu eğilimi görülen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esnasında "sodyum" içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Palonosetron, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimlerinin minör katılımı ile, esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilir. *İn vitro* çalışmaları baz alındığında, klinikte kullanılan olarak ilgili konsantrasyonlarda palonosetron sitokrom P450 izoenzimini indüklemeyen ya da inhibe etmez.

Kemoterapötik ajanlar: Preklinik çalışmalarda, palonosetron test edilen 5 kemoterapötik ajanın antitümör aktivitesini inhibe etmemiştir (sisplatin, siklofosamid, sitarabin, doksorubisin ve mitomisin C).

Metoklopramid: Klinik bir çalışmada, palonosetronun intravenöz tek bir dozu ile ve, bir CYP2D6 inhibitörü olan oral metoklopramidin kararlı durum konsantrasyonunda önemli bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

CYP2D6 indükleyiciler ve inhibitörler: Farmakokinetik analizi yapılan popülasyonda, CYP2D6 indükleyicileri (deksametazon ve rifampisin) ve inhibitörler (amiodaron, selekoksib, klorpromazin, simetidin, doksorubisin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ya da terbinafin) ile birlikte uygulandığında, palonosetron klerensi üzerinde hiçbir önemli etki görülmemiştir.

Kortikosteroidler: Palonosetron, kortikosteroidler ile birlikte güvenli olarak uygulanabilir.

Diğer İlaçlar: Palonosetron analjezikler, antiemetik, antispazmodikler ve antikolinergik ilaçlar ile güvenli olarak uygulanabilir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Palonosetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Plasental transfer ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarından sadece limitli veriler elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik Dönemi:

Doktor tarafından gerekli görülmediği sürece ALOXİ gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Palonosetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Plasental transfer ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarından sadece sınırlı veriler elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi:

Palonosetronun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu sebeple ALOXİ ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme Yeteneği / Fertilite:

Palonosetronun 60 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarında (yüzey alanı esasında yaklaşık 1894 önerilen insan damar içi dozu), erkek ve dişi sıçanlar üzerinde fertilite ve üreme yeteneği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Palonosetron, baş dönmesine, uyku hali ya da halsizliğe sebep olduğundan, hastalar araç ve makine kullanırken ya da işletirken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

250 mikrogramlık bir dozda 633 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık rastlanan advers etkiler, 60 hastada baş ağrısı (% 9), 29 hastada konstipasyon (% 5) olarak gözlenmiştir.

Bununla birlikte 8 hastada diyare (% 1), 8 hastada sersemlik, baş dönmesi (% 1), 3 hastada yorgunluk (<% 1), 1 hastada karın ağrısı (<% 1) ve 1 hastada uykusuzluk (<% 1) tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki advers etkiler ALOXİ ile ilgili muhtemel ya da olası olarak gözlenmiştir.

Bunlar **yaygın** ($\geq 1/100$, $< 1/10$), **yaygın olmayan** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ve **seyrek** ($< 1/10.000$, $< 1/1000$) olarak sınıflandırılır.

Sıklık kategorileri aşağıdaki şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi, metabolik bozukluklar, hipokalsemi, anoreksi, hiperglisemi, iştah azalması

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Anksiyete, öfori hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Uyku hali, uykusuzluk, parestezi, aşırı uyku hali, periferik sensoryal nöropati

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde iritasyon, göz tembelliği

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Hareket hastalığı (taşıt tutması), kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, ekstrasistol, miyokard iskemisi, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, supraventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, damar renginin değişmesi, damarda ödem

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Konstipasyon, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karın ağrısı, karının üst bölümünde ağrı, ağız kuruluğu, flatulans

Hepato- bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, pruritik döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, glikozüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Asteni, pireksi, yorgunluk, sıcak basması, grip benzeri hastalık

Çok seyrek: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (yanma, endurasyon, rahatsızlık ve ağrı)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Yükselmiş transaminaz seviyeleri, elektrokardiyogramda QT uzaması

*Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilmiştir.

Kardiyovasküler bozukluklar:**Yaygın**

Devamlılık göstermeyen taşikardi, bradikardi, hipotansiyon

Yaygın olmayan

Hipertansiyon, ekstrasistol, miyokardiyal iskemi, sinus taşikardi, sinus aritmi, supraventriküler ekstrasistol

Dermatolojik bozukluklar:**Yaygın olmayan**

Alerjik dermatit, kızarıklık

Duyma ve Görme bozuklukları:**Yaygın olmayan**

Araç tutması, çınlama, gözde iritasyon, amliyopi

Gastrointestinal hastalıklar:**Yaygın**

İshal

Yaygın olmayan

Dispepsi, karın ağrısı, üst karın ağrısı, ağız kuruluğu, hıçkırık flatulans

Genel bozukluklar:**Yaygın**

Halsizlik

Yaygın olmayan

Yüksek ateş, sıcak basması, yorgunluk, grip

Karaciğer bozuklukları:**Yaygın olmayan**

Geçici, asemptomatik AST ve/veya ALT ve bilirubin yükselmesi. Bu etkiler ağırlıklı olarak yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalarda görülmektedir.

Metabolizma bozuklukları:**Yaygın**

Hiperkalemi

Yaygın olmayan

Elektrolit dalgalanması, glikozüri, metabolik bozukluklar, anoreksi, hiperglisemi, iştah azalması

Kas iskelet sistemi bozuklukları:**Yaygın olmayan**

Artralji

Sinir sistemi bozuklukları:**Yaygın**

Baş dönmesi

Yaygın olmayan

Uyku hali, insomnia, parestezi, hipersomnia.

Psikiyatrik bozukluklar:**Yaygın**

Anksiyete

Yaygın olmayan

Öforik davranış.

Böbrek ve üriner bozukluklar:**Yaygın olmayan**

Üriner retansiyon

Damar bozuklukları:**Yaygın olmayan**

Damar renginin değişmesi, ödem

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

Seyrek

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu:

Seyrek

Yanma, endurasyon, rahatsızlık ve ağrı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.

Klinik çalışmalarda 6 mg'a kadar olan dozlar kullanılmıştır. En yüksek doz grubu, diğer doz grupları grubu ile karşılaştırıldığında advers reaksiyonların benzer bir insidansı benzer bulunmuştur. göstermiştir ve hiçbir doz cevabı etkisi gözlenmemiştir. ALOXİ ile muhtemel olmayan aşırı doz vakasında ise destekleyici bir tedavi uygulanmalıdır ile kontrol edilmiştir. Diyaliz çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak, büyük dağılım hacmi geniş hacimli bir dağılım sebebiyle, diyalizin ALOXİ doz aşımında etkili bir tedavi olması muhtemel değildir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Antiemetikler ve Bulantıyı Önleyiciler, Serotonin (5HT3) Antagonistleri
ATC Kodu: A04AA05

Palonosetron, 5HT3 reseptörünün seçici yüksek afiniteli reseptör antagonistidir. Özellikle sisplatin gibi, ilaçlar kullanılarak kanser kemoterapisi yapıldığında, çoğunlukla bulantı ve kusma oluşmaktadır. 5HT3 reseptörleri, area postrema postrema alanı kemoreseptör triger zonda bölgede (CTZ), santral ve periferik sinir sisteminin vagus vagal sinir terminallerinde uçlarında bulunmaktadır. Kemoterapötik ajanların, ince barsak enterokromafin hücrelerinden serotonin salgılanmasıyla bulantı ve kusma oluşturdukları ve salgılanan serotoninin vagal vagus sinir afferentlerindeki 5HT3 reseptörlerini, kusma refleksini başlatmak için uyardıkları düşünülmektedir.

Sisplatin $\leq 50\text{mg/m}^2$, karboplatin, siklofosfamid $\leq 1500\text{ mg/m}^2$ ve doksorubisin $>25\text{ mg/m}^2$ içeren, orta derecede emetojenik kemoterapi alan 1132 hasta ile gerçekleştirilen iki randomize, çift kör çalışmada, 1. gün, intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron ile 32 mg ondansetron (yarı ömrü 4 saat) ya da 100 mg dolasetron (yarı- ömrü 7.3 saat), deksametazon olmaksızın karşılaştırılmıştır.

Sisplatin $\leq 60\text{mg/m}^2$, siklofosfamid $>1500\text{ mg/m}^2$ ve dakarbazin içeren ileri derecede emetojenik kemoterapi alan 667 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör çalışmada, 1. gün intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron, 32 mg ondansetron ile karşılaştırılmıştır. Deksametazon, hastaların %67'sine kemoterapiden önce profilaktik olarak uygulanmıştır.

Ön çalışmalar, palonosetronun etkinliğini gecikmiş başlayan bulantı ve kusmada değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Antiemetik aktivite 0-24 saat, 24-120 saat ve 0-120 saat süresince gözlenmiştir. Orta ve ileri derecede emetojenik kemoterapi üzerindeki çalışma sonuçları ve ileri derecede emetojenik kemoterapi için çalışma aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Palonosetron, emezisin akut fazında etkinlik bakımından karşılaştırılan diğer ilaçlardan farklı değildir.

Palonosetronun çoklu sikluslarda karşılaştırmalı etkinliği karşılaştırmalı etkisi kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemesine rağmen, üç faz 3 çalışmasına dahil kayıt olan 875 hasta açık uçlu güvenlik çalışmasına devam etmiştir ve 9 ilave kemoterapi siklusunda kadar 750 mikrogram palonosetron ile tedavi edilmiştir. Bütün sikluslar süresince tam emniyet sürdürülmüştür.

Tablo 1: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi

Ondansetron'a karşı Orta Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi a

	ALOXİ 250 mikrogram (n=189)	Ondansetron 32 miligram (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				

% 97.5 Clb				
0- 24 saat	81.0	68.6	12.4	(% 1.8, % 22.8)
24- 120 saat	74.1	55.1	19.0	(% 7.5, % 30.3)
0- 120 saat	69.3	50.3	19.0	(% 7.4, % 30.7)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				
p- değeric				
0- 24 saat	76.2	65.4	10.8	NS
24- 120 saat	66.7	50.3	16.4	0.001
0- 120 saat	63.0	44.9	18.1	0.001
Bulantı yok (Likert skalası)				
p-değeric				
0- 24 saat	60.3	56.8	3.5	NS
24- 120 saat	51.9	39.5	12.4	NS
0- 120 saat	45.0	36.2	8.8	NS

a Tedavi etme amaçlı grup

b Çalışma eşdeğer etkinlik etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXI ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür. ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.

c Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Tablo 2: Dolasetron karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesia
Dolasetron'a karşı Orta Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi a

	ALOXİ 250 mikrogram (n=185)	Dolasetron 100 miligram (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				
% 97.5 Clb				
0- 24 saat	63.0	52.9	10.1	(% -1.7, % 21.9)
24- 120 saat	54.0	38.7	15.3	(% 3.4, % 27.1)
0- 120 saat	46.0	34.0	12.0	(% 0.3, % 23.7)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				
p- değeric				
0- 24 saat	57.1	47.6	9.5	NS
24- 120 saat	48.1	36.1	12.0	0.018
0- 120 saat	48.1	30.9	10.9	0.027
Bulantı yok (Likert skalası)				
p- değeri c				
0- 24 saat	48.7	41.4	7.3	NS
24- 120 saat	41.8	26.2	15.6	0.001
0- 120 saat	33.9	22.5	11.4	0.014

a Tedavi etme amaçlı grup

- b Çalışma eşdeğer etkinlik etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXİ ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür. ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.
- c Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Tablo 3: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi

Ondansetron'a karşı Yüksek Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi a

	ALOXİ 250 mikrogram (n=223)	Ondansetron 32 miligram (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)				
% 97.5 Clb				
0- 24 saat	59.2	57.0	2.2	(% -8.8, % 13.1)
24- 120 saat	45.3	38.9	6.4	(% -4.6, % 17.3)
0- 120 saat	40.8	33.0	7.8	(% -2.9, % 18.5)
Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)				
p- değeric				
0- 24 saat	56.5	51.6	4.9	NS
24- 120 saat	40.8	35.3	5.5	NS
0- 120 saat	37.7	29.0	8.7	NS
Bulantı yok (Likert skalası)				
p- değeri c				
0- 24 saat	53.8	49.3	4.5	NS
24- 120 saat	35.4	32.1	3.3	NS
0- 120 saat	33.6	32.1	1.5	NS

a Tedavi etme amaçlı grup

- b Çalışma eşdeğer etkinlik etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXİ ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür. ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.

c Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Palonosetronun kan basıncı, kalp atışı ve QTc' yi de içeren EKG parametrelerine olan etkisi ondansetron ve dolasetronun kemoterapiye bağlı bulantı kusma çalışmalarındaki etkileri ile karşılaştırılabilir. Klinik-dışı çalışmalarda palonosetronun, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonla ilişkili iyon kanallarını bloke etme ve potansiyel aksiyon süresini uzatma özelliği göstermiştir. gösterilmiştir.

Palonosetronun QTc aralığı üzerine etkisi, yetişkin kadın ve erkeklerde, çift-kör, randomize, paralel, plasebo ve pozitif (moksifloksasin) kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, 221 sağlıklı bireyde, 0.25, 0.75 veya 2.25 mg' lık tek dozlarda IV olarak uygulamanın EKG etkilerini değerlendirmektir. Çalışma, 2.25 mg' lık dozlara kadar diğer EKG aralıklarında olduğu gibi QT/QTc aralığına hiçbir etkinin olmadığını kanıtlamıştır. Kalp

atışında, atrioventriküler (AV) iletimde ve kardiyak repolarizasyonunda hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

ALOXİ (palonosetron hidroklorür) antiemetik ve bulantı önleyici bir ajandır. Palonosetron güçlü bir 5HT₃ reseptör antagonistidir, diğer reseptörlere daha zayıf bağlanır.

Palonosetron hidroklorür beyazdan kirli beyaza renkli kristalize tozudur. Suda ve propilen glikolde çözünür, etanol ve 2-propanolde az çözünür. ALOXİ enjeksiyonluk solüsyon, steril, berrak, renksiz, pirojensiz, izotonik, tamponlanmış bir çözeltilidir. Çözeltinin pH değeri 4,5-5,5'dur.

Emilim

Intravenöz uygulamayı takiben, plazma konsantrasyonlarındaki başlangıçtaki ani azalmayı takiben yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı ömrü ile vücuttan yavaş bir şekilde atılır. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA - ∞) genellikle doz ile orantılı olup, sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında 0.3-90 mikrogram/kg doz aralığındadır.

Dağılım

Palonosetron önerilen dozlarda vücutta yaygın olarak dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 6.9-7.9 L/kg'dır. Palonosetron'un yaklaşık % 62'si plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon

Palonosetron, yaklaşık % 40'ı böbrek yoluyla, yaklaşık % 50'si palonosetron'un 5HT₃ reseptör antagonist aktivitesinin %1'den daha azına sahip olan iki primer metabolite dönüştüğü şekillenerek metabolize olduğu ikili bir yol ile elimine edilir. *In vitro* metabolizma çalışmaları palonosetronun CYP2D6'nın ve daha az olmak üzere, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri ile palonosetron metabolize edildiğini gösterilmiştir. Ancak, Klinik farmakokinetik parametreler, CYP2D6 substuratlarının yavaş ve hızlı metabolize edicileri arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Palonosetron klinik olarak ilgili kullanılan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmez ya da indüklemeyi etmez.

Eliminasyon

10 mikrogram/kg [14C]-palonosteron'un tek bir intravenöz dozundan sonra, dozun yaklaşık % 80'i 144 saat içinde idrar yoluyla değişmemiş aktif madde olarak atılmıştır. Bu da verilen dozun % 40'ına eşdeğerdir. Sağlıklı deneklere tek doz intravenöz bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi 173 ± 73 ml/dk. ve renal klerens 53 ± 29 ml/dk'dır. Düşük Toplam vücut klerensinin düşük ve geniş hacimli dağılımı hacminin büyük olması, plazmada yaklaşık 40 saat'lik eliminasyon yarı-ömür ile sonuçlanır. Hastaların %10'u 100 saatten daha fazla bir ortalama eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Yaş, palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik Hastalar: 18 yaş altındaki hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği: Hafiften ortaya böbrek yetmezliği palonosetron farmakokinetik parametrelerini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi böbrek yetmezliği renal klerensi düşürür, ancak bu hastalarda total vücut klerensi sağlıklı deneklerle benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyaliz hastalarında farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezlik, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında palonosetron total vücut klerensini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan kişilerde, palonosetronun yarılanma ömrü ve ortalama sistemik maruziyeti artar ancak bu doz ayarlamasını gerektirmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

In vitro çalışmalarda, sadece çok yüksek konsantrasyonlardaki palonosetronun ventrikülün -de ve re-polarizasyon ve aksiyon potansiyel süresine katkısı olan iyon kanallarını bloke edebileceğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, gebeliğe, embriyonal/fötal gelişmeye, doğum ya da postnatal gelişmeye dair direkt ya da indirekt zararlı etkilerin olmadığını göstermiştir. Plasenta geçişi konusunda, hayvan çalışmalarında sadece sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.6).

Palonosetron mutajenik değildir. Yüksek dozda palonosetron iki yıl süresince günlük olarak uygulanmıştır ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oranında artış görülmüş, endokrin neoplazmlar ve deri tümörlerine sebep olmuş fakat farelerde böyle bir etki görülmemiştir. Mekanizmanın temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak uygulanan yüksek dozlar sebebiyle ve ALOXİ'nin insanlarda tek bir uygulama için kullanılması, bu bulguların klinik kullanım ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Disodyum edetat

Sodyum sitrat

Sitrik asit monohidrat

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit çözeltisi solüsyonu (pH ayarı için)

Hidroklorik asit çözeltisi solüsyonu (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

ALOXİ enjeksiyon sırasında diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 3 yıldır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu tıbbi ürün, 20°C- 25°C'de, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır.

Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Flakon açıldıktan sonra kullanılmayan kısmı saklanmamalıdır. (bkz. Bölüm6.6).

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Klorobütül silikonize kauçuk tıpa ve alüminyum kapağı olan Tip I cam flakon Ambalajında 5 ml solüsyon içeren 1 adet flakon Őeklinde mevcuttur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir. Sadece tek bir kullanım içindir, kullanılmamıŐ çözeltiler her bir solüsyon atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ő.
KoŐuyolu Cad. No:34,
34718, Kadıköy / İstanbul
Tel: + 90 (216) 544 90 00
Faks: +90 (216) 545 59 99

Pazarlama Yetki Sahibi:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15, İrlanda Cumhuriyeti

8. RUHSAT NUMARASI

122/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.07.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ